

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Pazenir 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal dispersjoni għall-infużjoni.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha pH ta' 6-7.5 u osmolalità ta' 300-360 mOsm/kg.
It-trab huwa abjad jagħti fl-isfar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bħala medicina waħidha, Pazenir huwa indikat għat-trattament ta' kanċer metastatiku tas-sider f'pazjenti adulti fejn it-trattament inizjali jkun falla u li għalihom it-terapija standard li jkun fiha anthracycline ma tkunx indikata (ara sezzjoni 4.4).

Pazenir flimkien ma' gemcitabine huwa indikat għat-trattament primarju f'pazjenti adulti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa.

Pazenir flimkien ma' carboplatin huwa indikat għat-trattament primarju ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar f'pazjenti adulti li mhumiex kandidati għal operazzjoni potenzjalment kurattiva u/jew terapija ta' radjazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pazenir għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' onkoloġista kkwalifikat f'ċentri speċjalizzati fil-ghoti ta' sustanzi ċitotossiċi. M'għandux jintuża minflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Pożoloġija

Kanċer tas-sider

Id-doża rakkomandata ta' Pazenir hi ta' 260 mg/m² li tingħata fil-vina fuq perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat.

Aggustamenti fid-doża matul it-trattament tal-kanċer tas-sider

Pazjenti li jkollhom newtopenija severa (għadd ta' newtrofili ta' < 500 ċellula/mm³ għal ġimgħa jew aktar) jew newropatija sensorja severa waqt it-terapija b'Pazenir, għandu jkollhom id-doża mnaqqsa għal 220 mg/m² għall-bqija tal-korsijiet. Wara r-rikorrenza ta' newtopenija severa jew newropatija sensorja severa, għandu jsir aktar tnaqqis fid-doża għal 180 mg/m². Pazenir m'għandux jingħata sakemm l-għadd tan-newtrofili jirkupra għal > 1,500 ċellula/mm³. Għal newropatija sensorja ta' Grad 3, waqqaf it-trattament sakemm il-marda tirkupra għal Grad 1 jew 2, imbagħad naqqas id-doża

għall-bqija tal-korsijiet kollha.

Adenokarċinoma tal-frixa

Id-doża rrakkomandata ta' Pazénir flimkien ma' gemcitabine hi ta' 125 mg/m² li tinghata għol-vina fuq 30 minuta fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata. Id-doża rrakkomandata fl-istess hin ta' gemcitabine hi ta' 1000 mg/m² li tinghata għol-vina fuq 30 minuta eżatt wara li jinghata Pazénir fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata.

Aġġustamenti fid-doża matul it-trattament ta' adenokarċinoma tal-frixa

Tabella 1: Tnaqqis fil-livell tad-doża għal pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Livell tad-doża	Doża ta' Pazénir (mg/m ²)	Doża ta' gemcitabine (mg/m ²)
Doża shiha	125	1000
L-1 ^{el} tnaqqis fil-livell tad-doża	100	800
It-2 ⁿⁱ tnaqqis fil-livell tad-doża	75	600
Jekk ikun hemm bżonn tnaqqis addizzjonali fid-doża	Waqqaf it-trattament	Waqqaf it-trattament

Tabella 2: Modifikazzjonijiet tad-doża għal newtropenija u/jew tromboċitopenija fil-bidu ta' ċiklu jew matul ċiklu għal pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Ġurnata ta' Ċiklu	Ghadd ta' ANC (ċelluli/mm ³)		Ghadd ta' Plejtlits (ċelluli/mm ³)	Doża ta' Pazenir	Doża ta' gemcitabine
Ġurnata 1	< 1500	JEW	< 100,000	Ittardja d-doži sal-irkupru	
Ġurnata 8	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Naqqas id-doži, livell 1 ta' doża	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu ngħataw mingħajr tibdil:					
Ġurnata 15	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ittratta bil-livell tad-doża ta' Ġurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 8	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu ġew imnaqqsa:					
Ġurnata 15	≥ 1000	U	≥ 75,000	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 1 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Ittratta bl-istess doži bħal ta' Ġurnata 8	
	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ittratta bil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 8	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu twaqqfu:					

Ġurnata 15	≥ 1000	U	$\geq 75,000$	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 1 u kompli bil-Fatturi ta' Tkabbir WBC JEW Naqqas id-dożi b'livell 1 ta' doża mid-dożi ta' Ġurnata 1
	≥ 500 iżda < 1000	JEW	$\geq 50,000$ iżda $< 75,000$	Naqqas livell 1 ta' doża u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas id-dożi b'2 livelli ta' dożi mid-dożi ta' Ġurnata 1
	< 500	JEW	$< 50,000$	Waqqaf id-dożi

Abbrevjazzjonijiet: ANC = Ghadd Assolut tan-Newtrofil (ANC=Absolute Neutrophil Count); WBC=ghadd ta' ċelluli bojod (WBC=white blood cell)

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doża għal reazzjonijiet avversi oħrajn għall-medicini f'pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Reazzjoni Avversa għall-Medicina (ADR)	Doża ta' Pazenir	Doża ta' gemcitabine
Newtropenija bid-Deni: Grad 3 jew 4	Waqqaf id-dożi sakemm id-deni jinżel u ANC ≥ 1500 ; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	
Newropatija Periferali: Grad 3 jew 4	Waqqaf id-doża sakemm titjieb għal $\leq$ Grad 1; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	Ittratta bl-istess doża
Tossiċità tal-Ġilda: Grad 2 jew 3	Naqqas għal-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a ; waqqaf it-trattament jekk l-ADR tippersisti	
Tossiċità Gastrointestinali Mukożite ta' Grad 3 jew dijarea	Waqqaf id-dożi sakemm titjieb għal $\leq$ Grad 1; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	

^aAra Tabella 1 għat-tnaqqis fil-livelli ta' doża

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Id-doża rakkomandata ta' Pazenir hi ta' 100 mg/m² li tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Id-doża rakkomandata ta' carboplatin hi AUC = 6 mg•min/mL f'Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum, li jibda immedjatament wara t-tmiem tal-ġhoti ta' Pazenir.

Aġġustamenti fid-doża matul it-trattament ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Pazenir m'għandux jingħata f'Jum 1 ta' ċiklu sakemm l-ghadd absolut tan-newtrofil (ANC - *absolute neutrophil count*) ikun ta' $\geq 1,500$ ċellula/mm³ u l-ghadd tal-plejtlits ikun ta' $\geq 100,000$ ċellula/mm³. Għal kull doża sussegwenti ta' Pazenir ta' kull ġimgħa, il-pazjenti jrid ikollhom ANC ta' ≥ 500 ċellula/mm³ u plejtlits ta' $> 50,000$ ċellula/mm³ jew id-doża trid titwaqqaf sakemm l-ghadd jirkupra. Meta l-ghadd jirkupra, kompli d-dożagġ il-ġimgħa ta' wara skont il-kriterji f'Tabella 4. Naqqas id-doża sussegwenti biss jekk il-kriterji f'Tabella 4 jiġu ssodisfati.

Tabella 4: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Tossiċità Ematoloġika	Okkorrenza	Doża ta' Pazenir (mg/m ²) ¹	Doża ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Livell minimu ta' ANC ta' < 500/mm ³ b'deni newtopeniku ta' > 38°C JEW	L-ewwel	75	4.5
Dewmien taċ-ċiklu li jkun imiss minhabba newtopenija persistenti ² (livell minimu ta' ANC ta' < 1,500/mm ³) JEW	It-tieni	50	3.0
Livell minimu ta' ANC ta' < 500/mm ³ għal > ġimgħa waħda	It-tielet	Waqqaf it-Trattament	
Livell minimu ta' plejtlits ta' < 50,000/mm ³	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	Waqqaf it-Trattament	

¹F'Jum 1 taċ-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Pazenir u carboplatin fl-istess hin. F'Jiem 8 jew 15 taċ-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Pazenir; naqqas id-doża ta' carboplatin fiċ-ċiklu sussegwenti.

²Massimu ta' 7 ijiem wara d-doża skedata ta' Jum 1 taċ-ċiklu li jkun imiss.

Għal tossiċità tal-ġilda ta' Grad 2 jew 3, dijarea ta' Grad 3, jew mukożite ta' Grad 3, waqqaf it-trattament sakemm it-tossiċità titjieb għal ≤ Grad 1, imbagħad ibda t-trattament mill-ġdid skont il-linji gwida f'Tabella 5. Għal newropatija periferali ta' ≥ Grad 3, waqqaf it-trattament sakemm ikun hemm titjib għal ≤ Grad 1. It-trattament jista' jitkompla fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss f'ċikli sussegwenti skont il-linji gwida f'Tabella 5. Għal kwalunkwe tossiċità mhux ematoloġika oħra ta' Grad 3 jew 4, waqqaf it-trattament sakemm it-tossiċità titjieb għal ≤ Grad 2, imbagħad ibda t-trattament mill-ġdid skont il-linji gwida f'Tabella 5.

Tabella 5: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Tossiċità mhux Ematoloġika	Okkorrenza	Doża ta' Pazenir (mg/m ²) ¹	Doża ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Tossiċità tal-ġilda ta' Grad 2 jew 3	L-ewwel	75	4.5
Dijarea ta' Grad 3	It-tieni	50	3.0
Mukożite ta' Grad 3	It-tielet	Waqqaf it-Trattament	
Newropatija periferali ta' ≥ Grad 3			
Kwalunkwe tossiċità mhux ematoloġika oħra ta' Grad 3 jew 4			
Tossiċità tal-ġilda, dijarea, jew mukożite ta' Grad 4	L-ewwel	Waqqaf it-Trattament	

¹F'Jum 1 taċ-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Pazenir u carboplatin fl-istess hin. F'Jiem 8 jew 15 taċ-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Pazenir; naqqas id-doża ta' carboplatin fiċ-ċiklu sussegwenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1 sa ≤ 1.5 x ULN u aspartate aminotransferase [AST] ta' ≤ 10 x ULN), l-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma meħtieġa, irriskettivament mill-indikazzjoni. Itratta bl-istess doži bħal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

Għal pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider u b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1.5 sa ≤ 5 x ULN u AST ta' ≤ 10 x ULN), tnaqqis ta' 20% fid-doża hu rakkomandat. Id-doża mnaqqsa tista' tiżdied għad-doża għal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied jekk il-pazjent ikun qed jittollera t-trattament għal mill-inqas żewġ ċikli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa u pazjenti li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied, m'hemmx biżżejjed dejta biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'bilirubina totali ta' $> 5 \times \text{ULN}$ jew AST ta' $> 10 \times \text{ULN}$, m'hemmx biżżejjed *data* biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ irrISPettivament mill-indikazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Aġġustament tad-doża tal-bidu ta' Pazenir mhuwiex meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliwi (tneħħija stmata tal-krejinina minn ≥ 30 sa < 90 ml/min). M'hemmx *data* biżżejjed disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar modifikazzjonijiet fid-doża ta' Pazenir f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (tneħħija stmata tal-krejinina ta' < 30 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

L-ebda tnaqqis addizzjonali fid-doża, ħlief daww għall-pazjenti kollha, m'hu rakkomandat f'pazjenti ta' 65 sena u iktar.

Mill-229 pazjent fl-istudju li fih il-partecipanti ntaġħzlu b'mod każwali li rċiew monoterapija ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel għall-kanċer tas-sider, 13% kellhom mill-inqas 65 sena u $< 2\%$ kellhom 75 sena u aktar. Ma seħhew l-ebda tossicitajiet b'mod notevoli iktar frekwentement fost pazjenti li kellhom mill-inqas 65 sena li rċiew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Madankollu, analiżi sussegwenti fuq 981 pazjent li rċiew monoterapija ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel għal kanċer metastatiku tas-sider, u li minnhom 15% kellhom ≥ 65 sena u 2% kellhom ≥ 75 sena, uriet inċidenza oghla ta' ħruġ ta' demm mill-imnieher, dijarea, deidratazzjoni, għejja u edima periferali f'pazjenti ta' ≥ 65 sena.

Mill-421 pazjent b'adenokarcinoma tal-frixa fl-istudju li fih il-partecipanti ntġaħzlu b'mod każwali, li rċiew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 41% kellhom 65 sena u iktar u 10% kellhom 75 sena u iktar. F'pazjenti li kellhom 75 sena u iktar li rċiew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u gemcitabine, kien hemm inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u ta' reazzjonijiet avversi li wasslu għal waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa li jkollhom 75 sena u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa qabel jiġi kkunsidrat it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Mill-514-il pazjent b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar fi studju li fih il-partecipanti ntġaħzlu b'mod każwali li rċiew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' carboplatin, 31% kellhom 65 sena jew aktar u 3.5% kellhom 75 sena jew aktar. Avvenimenti ta' majelosoppressjoni, avvenimenti ta' newropatija periferali, u artralġja kienu iktar frekwenti f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena. Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Mudell ta' farmakokinetika/farmakodinamika bl-użu ta' *data* minn 125 pazjent b'tumuri solidi avvanzati jindika li pazjenti ≥ 65 sena jafu jkunu iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtopenija matul l-ewwel ċiklu ta' trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel fit-tfal u l-adolexxenti minn età ta' 0 sa inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* attwalment disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' kanċer metastatiku tas-sider jew adenokarcinoma tal-frixa jew kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pazenir huwa għall-użu ġol-vini. Agħti d-dispersjoni rikostitwita ta' Pazenir ġol-vini billi tuża sett tal-infużjoni li jinkorpora filtru ta' 15 µm. Wara l-ġhoti, hu rakkomandat li l-pajp għal ġol-vina jiġi fflaxxjat b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride biex tiżgura l-ġhoti tad-doża shiħa.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti li jkollhom għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' < 1,500 ċellula/mm³.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazenir hu formulazzjoni ta' nanoparticelli ta' paclitaxel marbut mal-albumina li jista' jkollu kwalitajiet farmakoloġiċi li huma differenti b'mod sostanzjali meta mqabbla ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'għandux jintuża minflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Sensittività eċċessiva

Ġew irrappurtati każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severa, li jinkludu każijiet rari ħafna ta' reazzjonijiet anafilattiċi b'riżultat fatali. Jekk ikun hemm reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf immedjatament, għandu jinbeda trattament sintomatiku, u l-pazjent m'għandux jerġa' jingħata paclitaxel.

Ematoloġija

Soppressjoni tal-mudullun (speċjalment newtopenija) isseħħ b'mod frekwenti b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. In-newtopenija tiddependi mid-doża u t-tossicità tillimita d-doża. Monitoraġġ frekwenti tal-għadd taċ-ċelluli tad-demem għandu jitwettag matul it-terapija b'Pazenir. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu ttrattati mill-ġdid b'ċikli oħra ta' Pazenir sakemm in-newtrofili jirkupraw għal > 1,500 ċellula/mm³ u l-plejtlits jirkupraw għal > 100,000 ċellula/mm³ (ara sezzjoni 4.2).

Newropatija

Newropatija sensorja sseħħ b'mod frekwenti b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel, għalkemm l-iżvilupp ta' sintomi severi hu inqas komuni. L-okkorrenza ta' newropatija sensorja ta' Grad 1 jew 2, ġeneralment ma tkunx teħtieġ tnaqqis fid-doża. Meta Pazenir jintuża bħala monoterapija, jekk tiżviluppa newropatija sensorja ta' Grad 3, hu rakkomandat li t-trattament għandu jitwaqqaf sakemm il-marda tirkupra għal Grad 1 jew 2 segwit minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet l-oħra kollha ta' Pazenir (ara sezzjoni 4.2). Għall-użu flimkien ta' Pazenir ma' gemcitabine, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oġġla, waqqaf Pazenir; kompli t-trattament b'gemcitabine bl-istess doża. Erga' kompli b'Pazenir b'doża mnaqqsa meta n-newropatija periferali titjieb għal Grad 0 jew 1 (ara sezzjoni 4.2). Għall-użu ta' Pazenir flimkien ma' carboplatin, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oġġla, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1, segwit minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet sussegwenti kollha ta' Pazenir u carboplatin (ara sezzjoni 4.2).

Sepsis

Sepsis ġiet irrappurtata f'rata ta' 5% f'pazjenti bi jew mingħajr newtopenija li rċievew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine. Kumplikazzjonijiet minħabba l-kanċer sottostanti tal-frixa, b'mod speċjali l-ostruzzjoni tal-marrara jew il-preżenza ta' stent tal-marrara, ġew identifikati bħala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jitlagħlu d-deni (irrispettivament mill-għadd tan-newtrofili), ibda t-trattament b'antibijotiċi ta' firxa wiesgħa. Għal

newtropenija bid-deni, waqqaf Pazénir u gemcitabine sakemm jgħaddi d-deni u $ANC \geq 1500$ ċellula/mm³, imbagħad erġa' ibda t-trattament b'livelli ta' doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Pulmonite

Pulmonite seħħet f'1% tal-pazjenti meta nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel intużaw bħala monoterapija u f'4% meta nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel intużaw flimkien ma' gemcitabine. Immonitorja mill-qrib il-pazjenti kollha għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Wara li teskludi etjoloġija infettiva u wara li tagħmel dijanjosi ta' pulmonite, waqqaf it-trattament b'Pazénir u gemcitabine b'mod permanenti u ibda mill-ewwel trattament u miżuri ta' appoġġ xierqa (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Minhabba li t-tossiċità ta' paclitaxel tista' tiżdied b'indeboliment tal-fwied, l-għoti ta' Pazénir f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandu jsir b'attenzjoni. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tossiċità, partikularment minhabba majelosoppressjoni; dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta' majelosoppressjoni profonda.

Pazénir mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkollhom bilirubina totali ta' $> 5 \times ULN$ jew $AST > 10 \times ULN$. Flimkien ma' dan, Pazénir mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' $> 1.5 \times ULN$ u $AST \leq 10 \times ULN$) (ara sezzjoni 5.2).

Kardjotossiċità

Rapporti rari ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug kienu osservati fost individwi li kienu qed jingħataw nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu esposti għal prodotti mediċinali kardjotossiċi fil-passat bħal anthracyclines jew kellhom storja medika kardijaka diġà eżistenti. Għaldaqstant, il-pazjenti li jkunu qed jingħataw Pazénir, għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni minn tabib għal xi avvenimenti kardijaci.

Metastasi fis-sistema nervuża ċentrali

L-effettività u s-sigurtà ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel f'pazjenti b'metastasi fis-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*) ma kinux stabbiliti. Metastasi fis-CNS ġeneralment mhumiex ikkontrollati tajjeb permezz ta' kimoterapija sistemika.

Sintomi gastrointestinali

Jekk il-pazjenti jkollhom dardir, rimettar u dijarea wara l-għoti ta' Pazénir, jistgħu jkunu ttrattati b'anti-emetiċi jew sustanzi li jikkawżaw stitikezza li s-soltu wiehed juża.

Disturbi fl-għajnejn

Ġiet irrappurtata edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti trattati b'nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Pazjenti b'indeboliment fil-vista għandhom fil-pront jagħmlu eżami oftalmoloġiku komplet. F'każ li jinstab li qed ibatu minn CMO, it-trattament b'Pazénir għandu jitwaqqaf u jinbada trattament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti ta' 75 sena jew iktar

Għal pazjenti ta' 75 sena jew iktar, ma ntwera l-ebda benefiċċju għal trattament ikkombinat b'nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u gemcitabine meta mqabbel ma' gemcitabine mogħti wahdu. F'pazjenti anzjani hafna (≥ 75 sena) li rċievu nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u gemcitabine, kien hemm inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għall-waqfien tat-trattament, inklużi tossiċitajiet ematoloġiċi, newropatija periferali, nuqqas ta' aptit u deidrazzjoni. Pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa li għandhom 75 u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa għall-abbiltà tagħhom li jittolleraw Pazénir flimkien ma' gemcitabine b'konsiderazzjoni speċjali għall-istat ta' prestazzjoni, komorbożitajiet u riskju oghla ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Ohrajn

Għalkemm dejta limitata hi disponibbli, ma ntwera l-ebda benefiċċju ċar f'termini ta' sopravivenza globali fit-tul f'pazjenti b'adenokarcinoma pankreatika b'livelli normali ta' CA 19-9 qabel il-bidu tat-trattament b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u gemcitabine (ara sezzjoni 5.1).

Erlotinib m'għandux jinghata flimkien ma' Pazenir u gemcitabine (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Il-metaboliżmu ta' paclitaxel hu kkatalizzat, parzjalment, mill-isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4 ta' citokrom P450 (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, fl-assenza ta' studju PK dwar interazzjoni bejn mediċina u ohra, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti paclitaxel fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jinibixxu CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. ketoconazole u antifungali ohrajn ta' imidazole, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, u nelfinavir) minhabba li t-tossicità ta' paclitaxel tista' tiżdied minhabba esponiment għal paclitaxel ikbar. L-għoti ta' paclitaxel fl-istess hin ma' mediċini li huma magħrufa li jinduċu CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) mhuwiex rakkomandat minhabba li l-effikaċja tista' tiġi compromessa minhabba esponimenti għal paclitaxel iktar baxxi.

Paclitaxel u gemcitabine ma jużawx l-istess passaggj metaboliku. It-tnehhija ta' Paclitaxel tiġi determinata primarjament mill-metaboliżmu medjat minn CYP2C8 u CYP3A4 segwita minn tnehhija mill-marrara, filwaqt li gemcitabine jiġi ddizattivat minn cytidine deaminase segwit mit-tnehhija mill-awrina. Interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn Pazenir u gemcitabine ma ġewx evalwati fil-bnedmin.

Twettagħ studju farmakokinetiku b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u carboplatin f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar. Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u carboplatin.

Pazenir hu indikat bħala monoterapija għal kanċer tas-sider, flimkien ma' gemcitabine għal adenokarcinoma tal-frixa, jew flimkien ma' carboplatin għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (ara sezzjoni 4.1). Pazenir m'għandux jintuża flimkien ma' sustanzi ohra ta' kontra l-kanċer.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal mill-inqas sitt xhur wara l-aħħar doża ta' Pazenir. Pazjenti rġiel bi shab nisa li jista' jkollhom it-tfal huma mwissija biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnissu t-tfal waqt it-trattament b'Pazenir u għal mill-inqas tliet xhur wara l-aħħar doża ta' Pazenir.

Tqala

Hemm *data* limitata ħafna dwar l-użu ta' paclitaxel waqt it-tqala fil-bniedem. Paclitaxel hu ssuspettat li jista' jikkawża difetti serji tat-twelid meta jinghata waqt it-tqala. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jagħmlu test tat-tqala qabel ma jibdew it-trattament b'Pazenir. Pazenir m'għandux jintuża waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal u li ma jkunux qed jużaw kontraċettiv effettiv, hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'paclitaxel minhabba l-kondizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew eliminati fil-ħalib tal-firien li jkunu qed iredgħu (ara

sezzjoni 5.3). Mhux magħruf jekk paclitaxel jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jkunu qed jerdgħu, Pazenir hu kontra-indikat waqt it-treddigh. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-terapija.

Fertilità

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ikkaġunaw infertilità fil-firien maskili (ara sezzjoni 5.3). Abbażi ta' sejbiet fl-animalli, il-fertilità fl-irġiel u n-nisa tista' tiġi compromessa. Il-pazjenti rġiel għandhom jieħdu parir dwar il-ħażna tal-isperma qabel it-trattament minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija b'Pazenir.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Paclitaxel f'it li xejn għandu effett jew għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Paclitaxel jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal għeja (komuni ħafna) u sturdament (komuni) li jistgħu jkollhom effett ħażin fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex la jsuqu u l-anqas ihaddmu magni jekk ihossuhom għajjenin jew storduti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' sinifikanza klinika assoċjati mal-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kienu newtopenija, newropatija periferali, artralġja/mijalġja u disturbi gastrointestinali.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 6 telenka reazzjonijiet avversi assoċjati ma' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel bħala monoterapija fi kwalunkwe doża fi kwalunkwe indikazzjoni matul il-provi kliniċi (N = 789), nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine għal adenokarcinoma tal-frixa mill-prova klinika ta' fażi III (N = 421), nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' carboplatin għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar mill-prova klinika ta' fażi III (N = 514) u mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1,000), rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-rezzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi rrapportati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel

	Monoterapija (N = 789)	Terapija flimkien ma' gemcitabine (N = 421)	Terapija flimkien ma' carboplatin (N = 514)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
<i>Komuni:</i>	Infezzjoni, infezzjoni fl-apparat urinarju, follikulite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, kandidjażi, sinusite	Sepsis, pnemonja, kandidjażi tal-ħalq	Pnemonja, bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjoni fl-apparat urinarju
<i>Mhux komuni:</i>	Sepsis ¹ , sepsis newtopenika ¹ , pnemonja, kandidjażi tal-ħalq, nażofaringite, ċellulite, herpes simplex, infezzjoni virali, herpes zoster, infezzjoni fungali, infezzjoni marbuta mal-kateter, infezzjoni fis-sit tal-infezzjoni		Sepsis, kandidjażi tal-ħalq
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)			
<i>Mhux komuni:</i>	Nekrozi tat-tumur, uġiġħ metastatiku		

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
<i>Komuni hafna:</i>	Soppressjoni tal-mudullun, newtopenija, tromboċitopenija, anemija, lewkopenija, limfopenija	Newtopenija, tromboċitopenija, anemija	Newtopenija ³ , tromboċitopenija ³ , anemija ³ , lewkopenija ³
<i>Komuni:</i>	Newtopenija bid-deni	Panċitopenija	Newtopenija bid-deni, limfopenija
<i>Mhux komuni:</i>		Purpura trombotika tromboċitopenika	Panċitopenija
<i>Rari:</i>	Panċitopenija		
Disturbi fis-sistema immuni			
<i>Mhux komuni:</i>	Sensittività eċċessiva		Sensittività eċċessiva għall-medicina, sensittività eċċessiva
<i>Rari:</i>	Sensittività eċċessiva severa ¹		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
<i>Komuni hafna:</i>	Anoressija	Deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit, ipokalmija	Nuqqas ta' aptit
<i>Komuni:</i>	Deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit, ipokalmija		Deidrazzjoni
<i>Mhux komuni:</i>	Ipofofatemija, żamma tal-fluwidu, ipoalbuminemija, polidipsja, iperglicemija, ipokalcimija, ipoglicemija, iponatremija		
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindrome ta' lisi tat-tumur ¹		
Disturbi psikjatriċi			
<i>Komuni hafna:</i>		Dipressjoni, insomnija	
<i>Komuni:</i>	Dipressjoni, insomnija, ansjetà	Ansjetà	Insomnija
<i>Mhux komuni:</i>	Irrekwiżenza		
Disturbi fis-sistema nervuża			
<i>Komuni hafna:</i>	Newropatija periferali, newropatija, ipoestesija, parasteżija	Newropatija periferali, sturdament, uġiġħ ta' ras, disgewżja	Newropatija periferali
<i>Komuni:</i>	Newropatija sensorja periferali, sturdament, newropatija tal-moviment tad-dirgħajn u s-saqajn, atassja, uġiġħ ta' ras, disturb tas-sensi, ngħas tqil, disgewżja		Sturdament, uġiġħ ta' ras, disgewżja,
<i>Mhux komuni:</i>	Polinewropatija, assenza ta' riflessi, sinkope, sturdament li jiddependi mill-pożizzjoni, diskinesja, hyporeflexia, newralġija, uġiġħ newropatiku, roġħda, ma tibqax tħoss normali	Paralisi tas-VII nerv	
<i>Mhux magħruf:</i>	Palsi multipli tan-nervituri tal-kranju ¹		
Disturbi fl-għajnejn			
<i>Komuni:</i>	Vista mċajpra, żieda fl-ammont ta' dmugħ, għajnejn xotti, keratoconjunctivitis sicca, madarosis	Żieda fl-ammont ta' dmugħ	Vista mċajpra

<i>Mhux komuni:</i>	Tara inqas ċar, vista mhix normali, irritazzjoni fl-għajnejn, uġiġh fl-għajnejn, konguntivite, disturb tal-vista, ħakk fl-għajnejn, keratite	Edema makulari ċistojde	
<i>Rari:</i>	Edema makulari ċistojde ¹		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			
<i>Komuni:</i>	Vertiġni		
<i>Mhux komuni:</i>	Žanżin fil-widnejn, uġiġh fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb			
<i>Komuni:</i>	Arritmija, takikardija, takikardija supraventrikulari	Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, takikardija	
<i>Rari:</i>	Waqfien kardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, disfunzjoni ventrikulari fuq ix-xellug, imblokk atriyoventrikulari ¹ , bradikardija		
Disturbi vaskulari			
<i>Komuni:</i>	Pressjoni għolja, limfoedema, fwawar, fwawar bis-šhāna	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni baxxa, pressjoni tad-dem m taqa' meta wiehed iqum bilwieqfa, kesħa periferali	Fwawar	Fwawar
<i>Rari:</i>	Tromboži		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
<i>Komuni ħafna:</i>		Qtuġh ta' nifs, tinfaṛaġ, soġħla	Qtuġh ta' nifs
<i>Komuni:</i>	Pulmonite interstizjali ² , qtuġh ta' nifs, tinfaṛaġ, uġiġh faringolarinġejali, soġħla, rinite, tnixxija żejda mill-imnieher	Pulmonite, kongestjoni nažali	Emoptisi, tinfaṛaġ, soġħla
<i>Mhux komuni:</i>	Emboli pulmonari, tromboemboliżmu pulmonari, ħruġ ta' likwidu mill-plewra, qtuġh ta' nifs bl-istrapazz, kongestjoni tas-sinus, tnaqqis fil-ħsejjes tan-nifs, soġħla bil-kataru, rinite allergika, tinħanaq, kongestjoni nažali, nixfa nažali, tharħir	Gerżuma xotta, nixfa nažali	Pulmonite
<i>Mhux magħruf:</i>	Paresi tal-kordi vokali ¹		
Disturbi gastro-intestinali			
<i>Komuni ħafna:</i>	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, stomatite	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, uġiġh addominali, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza
<i>Komuni:</i>	Mard tar-rifluss gastroesofagali, dispepsja, uġiġh addominali, nefħa tal-addome, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, ipoestesija orali	Ostruzzjoni intestinali, kolite, stomatite, ħalq xott	Stomatite, dispepsja, problemi biex tibla', uġiġh addominali

<i>Mhux komuni:</i>	Emorraġġja tar-rektum, problemi biex tibla', gass, glossodinġja, ħalq xott, uġiġħ tal-ħanek, ippurgar mahlul, esofaġite, uġiġħ fin-naha t'isfel tal-addome, ulċeri fil-ħalq, uġiġħ fil-ħalq		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
<i>Komuni:</i>		Kolanġite	Iperbilirubinemija
<i>Mhux komuni:</i>	Epatomegalija		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
<i>Komuni ħafna:</i>	Alopeċġja, raxx	Alopeċġja, raxx	Alopeċġja, raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer, eritema, tibdil fil-kulur/pigmentazzjoni tad-dwiefer, il-ġilda tiskura, onikolisi, tibdil fid-dwiefer	Ħakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer	Ħakk, disturbi fid-dwiefer
<i>Mhux komuni:</i>	Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl, urtikarja, uġiġħ fil-ġilda, ħakk ġeneralizzat, raxx pruritiku, disturbi fil-ġilda, disturbi tal-pigmentazzjoni, iperidrosi, onikomadesi, raxx bil-ħmura, , raxx ġeneralizzat, dermatite, għaraq matul il-lejl, raxx makulopapulari, vitiligo, ipotrikosi, sensittività fil-baži tad-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, raxx makulari, raxx papulari, leżjonijiet fil-ġilda, wiċċ minfuħ		Il-ġilda titqaxxar, dermatite allergika, urtikarja
<i>Rari ħafna:</i>	Sindrome ta' Stevens-Johnson ¹ , nekrolisi epidermali tossika ¹		
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindromu tal-eritrodisasteżija palmari-plantari ^{1, 4} , skleroderma tal-ġilda ¹		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
<i>Komuni ħafna:</i>	Artralġġja, mijalġġja	Artralġġja, mijalġġja, uġiġħ fl-estrematajiet	Artralġġja, mijalġġja
<i>Komuni:</i>	Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet, uġiġħ fl-għadam, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġħ fir-riglejn jew fid-dirgħajn	Dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fl-għadam	Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estrematajiet, uġiġħ muskoloskelettriku
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġħ fil-qafas tas-sider, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ bejn il-koxxa u ż-żaqq, spażmi tal-muskoli, uġiġħ muskoloskelettriku, uġiġħ fil-ġenb tal-ġisem, skumdità fir-riglejn jew fid-dirgħajn, dgħufija fil-muskoli		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
<i>Komuni:</i>		Insuffiċjenza akuta fil-kliewi	

<i>Mhux komuni:</i>	Demm fl-awrina, uġiġh u diffikultà biex tagħmel l-awrina, pollakijurja, tgħaddi awrina bil-lejl, tagħmel ammont eċċessiv ta' awrina, inkontinenza tal-awrina	Sindrome emolitiku uremiku	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġh fis-sider		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
<i>Komuni hafna:</i>	Gheja kbira, telqa, deni	Gheja kbira, telqa, deni, edema periferali, tertir ta' bard	Gheja kbira, telqa, edema periferali
<i>Komuni:</i>	Thossok ma tiflaħx, letarġija, dgħufija, edema periferali, infjammazzjoni tal-mukoża, uġiġh, tkexkix ta' bard, edema, nuqqas ta' effiċjenza fix-xogħol, uġiġh fil-qafas tas-sider, mard jixbah l-influwenza, deni qawwi	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni	Deni, uġiġh fil-qafas tas-sider
<i>Mhux komuni:</i>	Skonfort fil-qafas tas-sider, timxi b'mod anormali, nefha, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni		Infjammazzjoni tal-mukoża, ħruġ tal-medicina mis-sit tal-infuzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, raxx fis-sit tal-infuzjoni
<i>Rari:</i>	Ħruġ tal-medicina tal-infuzjoni mill-vina		
Investigazzjonijiet			
<i>Komuni hafna:</i>		Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase	
<i>Komuni:</i>	Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, tnaqqis fl-ematokrit, tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm, żieda fit-temperatura tal-ġisem, żieda fil-gamma-glutamyltransferase, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda fil-kreatininina fid-demm	Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm
<i>Mhux komuni:</i>	Żieda fil-pressjoni tad-demm, żieda fil-piż, żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demm, żieda tal-kreatininina fid-demm, żieda tal-glucose fid-demm, żieda tal-phosphorus fid-demm, tnaqqis ta' potassium fid-demm, żieda fil-bilirubina		
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
<i>Mhux komuni:</i>	Kontużjoni		
<i>Rari:</i>	Fenomeni tar-recall tar-radjazzjoni; pulmonite tar-radjazzjoni		

¹ Kif irrappurtat fis-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel.

² Il-frekwenza ta' pulmonite hija kkalkulata abbażi ta' data miġbura f'daqqa minn 1,310 pazjent fi provi kliniċi li rċievw

monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel għall-kanċer fis-sider u għal indikazzjonijiet oħra.

³ Abbażi ta' evalwazzjonijiet li saru mil-laboratorju: grad massimu ta' majelosoppressjoni (popolazzjoni kkurata).

⁴ F'xi pazjenti li kienu esposti għal capecitabine qabel.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Din it-taqsimha fiha l-iktar reazzjonijiet avversi komuni u klinikament rilevanti li huma marbuta ma' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel.

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'229 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider li ġew ittrattati b'260 mg/m² ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel darba kull tliet ġimgħat fl-istudju kliniku importanti ħafna ta' fażi III (monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel).

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'421 pazjent b'kanċer metastatiku tal-frixa li ġew ikkurati b'albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine (125 mg/m² ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine b'doża ta' 1000 mg/m² li nġhatat fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 ġurnata) u f'402 pazjenti kkurati b'monoterapija ta' gemcitabine li kienu qed jirċievu kura sistemika inizjali għal adenokarcinoma metastatika tal-frixa (nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine).

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'514-il pazjent b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li ġew trattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' carboplatin (100 mg/m² nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel mogħtija fil-Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum flimkien ma' carboplatin mogħti f'Jum 1 ta' kull ċiklu) fil-prova klinika ta' fażi III ikkontrollata li fiha l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin). Tossiċità għal taxane irrappurtata mill-pazjenti ġiet evalwata bl-użu tal-4 sottoskali tal-kwestjonarju dwar l-Evalwazzjoni Funzjonali tat-Terapija Kontra l-Kanċer (*Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT)) għal Taxane. Bl-użu ta' analizi ta' kejl ripetut, 3 mill-4 sottoskali (newropatija periferali, uġiġ tal-idejn/saqajn, u smiġ) kienu favur nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u carboplatin ($p \leq 0.002$). Għas-sottoskala l-oħra (edema), ma kien hemm l-ebda differenza fil-partijiet tal-istudju dwar il-kura.

Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine

Sepsis kienet irrappurtata b'rata ta' 5% f'pazjenti, bi jew mingħajr newtopenija, li rċiew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine waqt it-twertiq ta' prova dwar adenokarcinoma tal-frixa. Mit-22 każ ta' sepsis rrappurtat f'pazjenti trattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 5 kellhom riżultat fatali. Kumplikazzjonijiet minħabba l-kanċer sottostanti tal-frixa, b'mod speċjali l-ostruzzjoni tal-marrara jew il-preżenza ta' stent tal-marrara, ġew identifikati bħala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jitlagħlu d-deni (irrispettivament mill-għadd tan-newtrofili), ibda t-trattament b'antibijotiċi ta' firxa wiesgħa. Għal newtopenija bid-deni, waqqaf Pazenir u gemcitabine sakemm jgħaddi d-deni u $ANC \geq 1500$ ċellula/mm³, imbagħad erġa' ibda t-trattament b'livelli ta' doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

F'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, in-newtopenija kienet l-iktar tossiċità ematoloġika notevoli (irrappurtata f'79% tal-pazjenti) u kienet reversibbli fi żmien qasir u skont id-doża; il-lewkopenija kienet irrappurtata f'71% tal-pazjenti. Kien hemm newtopenija ta' Grad 4 (< 500 ċellula/mm³) f'9% tal-pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Newtopenija bid-deni seħħet f'erba' pazjenti fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. L-anemija (Hb < 10 g/dl) kienet osservata f'46% tal-pazjenti li kienu fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u kienet severa (Hb < 8 g/dl) fi tliet każijiet. Il-limfopenija kienet osservata f'45% tal-pazjenti.

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine

Tabella 7 tipprovdi l-frekwenza u s-severità tal-anormalitajiet ematoloġiċi osservati fil-laboratorju

għal pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine jew b'gemcitabine wahdu.

Tabella 7: Anormalitajiet ematoloġiċi osservati fil-laboratorju fil-prova dwar adenokarċinoma tal-frixa

	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (125 mg/m ²)/ Gemcitabine		Gemcitabine	
	Gradi 1-4 (%)	Gradi 3-4 (%)	Gradi 1-4 (%)	Gradi 3-4 (%)
Anemija ^{a,b}	97	13	96	12
Newtropenija ^{a,b}	73	38	58	27
Tromboċitopenija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine

^b 388 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b'gemcitabine

^c 404 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin

Anemija u tromboċitopenija kienu rrapportati b'mod aktar komuni fil-parti tal-istudju dwar nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u carboplatin milli fil-parti tal-istudju dwar Taxol u carboplatin (54% kontra 28% u 45% kontra 27% rispettivamente).

Disturbi fis-sistema nervuża

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider
B'mod ġenerali, il-frekwenza u s-severità tan-newrotossicità kienet tiddependi mid-doża f'pazjenti li kienu qed jingħataw nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Newropatija periferali (ġeneralment newropatija sensorja ta' Grad 1 jew 2) kienet osservata fi 68% tal-pazjenti li kienu fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel, b'10% li kienu ta' Grad 3, u l-ebda każ ta' Grad 4.

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine

Għal pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, il-hin medjan għall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 kienet ta' 140 ġurnata. Il-hin medjan għat-titjib b'mill-inqas grad 1 kien ta' 21 ġurnata, u l-hin medjan biex titjib minn newropatija ta' Grad 3 għal Grad 0 jew 1 kien ta' 29 ġurnata. Mill-pazjenti li kellhom il-kura interrotta minhabba newropatija periferali, 44% (31/70 pazjent) kienu kapaċi jkomplu b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel b'doża mnaqqa. L-ebda pazjent ikkurat b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine ma kellu newropatija periferali ta' Grad 4.

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin

Għal pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zghar ikkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u carboplatin, il-medjan taż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 assoċjata mal-kura kien ta' 121 jum, u l-medjan taż-żmien għal titjib minn newropatija periferali ta' Grad 1 assoċjata mal-kura kien ta' 38 jum. L-ebda pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u carboplatin ma kellhom newropatija periferali ta' Grad 4.

Disturbi fl-għajnejn

Kien hemm rapporti rari waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista minhabba edema makulari ċistojde matul il-kura b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine

Pulmonite ġiet irrappurtata f'rata ta' 4% bl-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine. Mis-17-il każ ta' pulmonite rrapportati f'pazjenti kkurati

b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 2 kellhom riżultat fatali. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Wara li teskludi etjoloġija infettiva u wara li tagħmel dijanjosi ta' pulmonite, waqqaf il-kura b'Pazenir u gemcitabine b'mod permanenti u ibda mill-ewwel il-kura u l-miżuri xierqa ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi gastro-intestinali

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider
Kien hemm nawsja f'29% tal-pazjenti u dijarea f'25% tal-pazjenti.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider
Alopeċja kienet osservata f'> 80% ta' pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' kaži ta' alopeċja sehhew f'inqas minn xahar wara li bdew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Telf notevoli ta' xagħar $\geq 50\%$ hu mistenni għall-maġġoranza ta' pazjenti li jkollhom alopeċja.

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider
Kien hemm artralġja fi 32% tal-pazjenti li kienu fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel, u kienet severa f'6% tal-każijiet. Il-majalġja sehhew f'24% tal-pazjenti li kienu fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel, u kienet severa f'7% tal-każijiet. Normalment is-sintomi ma damux, tipikament bdew tlett ijiem wara l-ghoti ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u fiequ fi żmien ġingħa.

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider
Astinja/għeja kbira kienu rrapportati f'40% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudju kkonsista minn 106 pazjenti, li 104 minnhom kienu pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 5.1). Kull pazjent esperjenza tal-inqas reazzjoni avversa 1. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati bl-aktar mod frekwenti kienu newtopenija, anemija, lewkopenija u deni. Reazzjonijiet avversi serji rrapportati f'aktar minn 2 pazjenti kienu deni, uġiġh fid-dahar, edema periferali u rimettar. Ma ġie identifikat l-ebda sinjal ġdid ta' sigurtà fin-numru limitat ta' pazjenti pedjatriċi ttrattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u l-profil tas-sigurtà kien simili għal dak tal-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' paclitaxel. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib. It-trattament għandu jkun immirat lejn it-tossiċitajiet antiċipati maġġuri, li huma t-trażżin tal-mudullun, l-mukożite u n-newropatija periferali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, alkaloidi tal-pjanti u prodotti naturali oħrajn, taxanes, Kodiċi ATC: L01CD01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Paclitaxel hu sustanza kontra l-mikrotubuli li tgħin fil-bini ta' mikrotubuli minn *dimers* tat-tubulin u tistabbilizza l-mikrotubuli billi tfixx id-dipolimerizzazzjoni. Din l-istabbiltà tirriżulta fl-inibizzjoni tar-riorganizzazzjoni dinamika normali tax-xibka tal-mikrotubuli li hi essenzjali għal *interphase* vitali u l-funzjonijiet ċellulari mitotiċi. Flimkien ma' dan, paclitaxel jikkawża sfilati jew "qatet" anormali ta' mikrotubuli tul iċ-ċiklu kollu ta' ċellula, kif ukoll *asters* multipli ta' mikrotubuli waqt il-mitosi.

Pazenir fih nanoparticelli b'daq ta' madwar 130 nm, magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, fejn paclitaxel ikun preżenti fi stat mhux ikkristallizzat, amorf. Meta jingħata għol-vina, in-nanoparticelli jinfirdu malajr f'kumplessi ta' paclitaxel marbut mal-albumina li jistgħu jinħallu, b'daq ta' madwar 10 nm. Hu magħruf li l-albumina hija involuta fit-transċitosi kaveolari endoteljali tal-komponenti tal-plażma, u studji *in vitro* wrew li l-preżenza tal-albumina tiffaċilita t-trasport ta' paclitaxel minn naħa għall-oħra ta' ċelluli endoteljali. Hu maħsub li dan it-trasport kaveolari transendoteljali mtejjeb hu medjat mir-riċettur gp-60 tal-albumina, u li hemm akkumulazzjoni mtejba ta' paclitaxel fiż-żona tat-tumur minħabba l-proteina li tehel mal-albumina *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine* (SPARC).

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tas-sider

Data minn 106 pazjent li ngabret minn żewġ studji ta' fergħa waħda *open-label* u minn 454 pazjent mhux magħzula li kienu ttrattati fi studju komparattiv ta' Fażi III, hija disponibbli biex issostni l-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel f'kanċer metastatiku tas-sider. Din l-informazzjoni hi ppreżentata hawn taht.

Studji ta' fergħa waħda open-label

Fi studju wieħed, nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ingħataw bħala infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta b'doża ta' 175 mg/m² lil 43 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider. Fit-tieni prova, intużat doża ta' 300 mg/m² bħala infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta fi 63 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider. Il-pazjenti li kienu ttrattati ma ħadux steroidi jew appoġġ ippjanat ta' G-CSF minn qabel. Iċ-ċikli ngħataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Ir-rati ta' rispons fil-pazjenti kollha kienu ta' 39.5% (CI ta' 95%: 24.9%-54.2%) u 47.6% (CI ta' 95%: 35.3%-60.0%), rispettivament. Iż-żmien medjan sa progressjoni tal-marda kien ta' 5.3 xhur (175 mg/m²; CI ta' 95%: 4.6-6.2 xhur) u 6.1 xhur (300 mg/m²; CI ta' 95%: 4.2-9.8 xhur).

Studju każwali komparattiv

Din il-prova klinikab'hafta ċentri saret f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, li kienu ttrattati kull 3 ġimgħat b'paclitaxel waħdu, bħala paclitaxel ibbażat fuq is-solvent 175 mg/m² mogħti bħala infużjoni ta' 3 sigħat bi premedikazzjoni biex tiġi evitata s-sensittività eċċessiva (N = 225), jew bħala nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel 260 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ta' 30 minuta mingħajr premedikazzjoni (N = 229).

Erbgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom indeboliment fl-istat ta' prestazzjoni (ECOG 1 jew 2) fil-bidu tal-istudju; 79% kellhom metastasi vixxerali; u 76% kellhom > 3 siti ta' metastasi. Erbatax fil-mija tal-pazjenti ma kinux ħadu kimoterapija fil-passat; 27% kienu ħadu l-kimoterapija biss bħala trattament addizzjonali, 40% f'ambjent ta' metastasi biss, u 19% kemm f'ambjent ta' metastasi kif ukoll bħala trattament addizzjonali. Disgħa u ħamsin fil-mija rċiew il-prodott mediċinali li kien qed ikun studjat bħala terapija tat-tieni għażla jew iktar. Sebgha u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu esposti fil-passat għal anthracyclines.

Riżultati tar-rata ta' rispons totali u ż-żmien għall-progressjoni tal-marda, u s-sopravivenza mingħajr progressjoni u s-sopravivenza għall-pazjenti li kienu qed jirċievu > terapija tal-ewwel għażla, huma mnizzla hawn taht.

Tabella 8: Riżultati tar-rata ta' rispons totali, iż-żmien medjan għall-progressjoni tal- marda u s-sopravivenza mingħajr progressjoni hekk kif evalwata mill-investigatur

Varjabbli tal-effikaċja	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (260 mg/m ²)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (175 mg/m ²)	Valur-p
<i>Rata ta' rispons [CI ta' 95%] (%)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	26.5 [18.98, 34.05] (n = 132)	13.2 [7.54, 18.93] (n = 136)	0.006 ^a
<i>*Żmien medjan għall-progressjoni tal-marda [CI ta' 95%] (gimghat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	20.9 [15.7, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 19.3] (n = 135)	0.011 ^b
<i>*Medjan tas-sopravivenza mingħajr progressjoni [CI ta' 95%] (gimghat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	20.6 [15.6, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 18.3] (n = 135)	0.010 ^b
<i>*Sopravivenza [CI ta' 95%] (gimghat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	56.4 [45.1, 76.9] (n = 131)	46.7 [39.0, 55.3] (n = 136)	0.020 ^b

*Din id-data hi bbażata fuq ir-Rapport dwar Studju Klinik: CA012-0 Addendum bid-data finali (23 ta' Marzu, 2005)

^a Test chi-squared

^b Test Log-rank

Mitejn u disgħa u għoxrin pazjent ittrattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel fil-prova klinika każwali u kkontrollata kienu evalwati għas-sigurtà. In-newtrossiċità għal paclitaxel kienet evalwata permezz ta' titjib bi Grad wiehed għall-pazjenti li kellhom newropatija periferali ta' Grad 3 fi kwalunkwe hin matul it-terapija. Il-kors naturali tan-newropatija periferali sa riżoluzzjoni għal-linja bażi minhabba tossiċità kumulattiva ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel wara > 6 korsijiet ta' trattament ma kienx evalwat u għadu mhux magħruf.

Adenokarcinoma tal-frixa

Studju multiċentriku, multinazzjonali, u open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fi 861 pazjent biex jiġi pparagunat nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine ma' monoterapija b'gemcitabine bħala t-trattament primarju f'pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa. Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ingħataw lill-pazjenti (N = 431) bħala infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' 30-40 minuta b'doża ta' 125 mg/m² segwit minn gemcitabine bħala infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' 30-40 minuta b'doża ta' 1000 mg/m² mogħtija f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-gurnata. Fil-parti tal-istudju dwar trattament comparator, monoterapija b'gemcitabine ingħatat lill-pazjenti (N = 430) skont id-doża u l-kors irrakkomandati. It-trattament ingħata sakemm seħħet il-progressjoni tal-marda jew tfaċċat tossiċità inaċċettabbli. Mill-431 pazjent b'adenokarcinoma tal-frixa li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, il-parti l-kbira tagħhom (93%) kienu bojod, 4% kienu suwed u 2% kienu Asjatiċi. 16% kellhom Stat tal-Prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) ta' 100; 42% kellhom KPS ta' 90; 35% kellhom KPS ta' 80; 7% kellhom KPS ta' 70; u <1% tal-pazjenti kellhom KPS ta' inqas minn 70. Pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli, li kellhom fil-passat mard tal-arterji periferali u/jew ta' disturbi fit-tessut konnettiv u/jew mard interstizjali tal-pulmun, ġew esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti rċiew kura ta' tul medjan ta' 3.9 xhur fil-parti tal-istudju b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine u 2.8 xhur fil-parti tal-istudju b'gemcitabine. 32% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine meta mqabbla ma' 15% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'gemcitabine irċiew trattament ta' 6 xhur jew aktar. Għall-popolazzjoni ttrattata, il-medjan tal-intensità tad-doża relattiva kienet ta' 75% fil-parti tal-istudju b' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel /gemcitabine u 85% fil-parti tal-istudju b'gemcitabine. Il-medjan tal-intensità tad-doża relattiva ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kienet ta' 81%. Irriżulta medjan oghla tad-doża kumulattiva ta' gemcitabine fil-parti tal-istudju b' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine (11,400 mg/m²) meta mqabbel mal-parti tal-istudju b'gemcitabine (9000 mg/m²).

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza globali (OS). Il-punti aħharin sekondarji ewlenin kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons globali (ORR), it-tnejn evalwati minn evalwazzjoni radjoloġika indipendenti, ċentralizzata, u blinded bl-użu ta' linji gwida ta' RECIST (Verżjoni 1.0).

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja minn studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa (Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata) (Intent-to-treat population)

	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (125 mg/m ² / gemcitabine (N=431)	Gemcitabine (N=430)
Sopravivenza Totali		
Numru ta' mwiet (%)	333 (77)	359 (83)
Medjan ta' Sopravivenza Globali, xhur (95% CI)	8.5 (7.89, 9.53)	6.7 (6.01, 7.23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0.72 (0.617, 0.835)	
valur-P ^b	<0.0001	
Rata ta' Sopravivenza % (95% CI) wara		
Sena	35% (29.7, 39.5)	22% (18.1, 26.7)
Sentejn	9% (6.2, 13.1)	4% (2.3, 7.2)
Il-75 Percentile ta' Sopravivenza Globali (xhur)	14.8	11.4
Sopravivenza minghajr Progressjoni		
Mewt jew progressjoni, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medjan ta' Sopravivenza minghajr Progressjoni, xhur (95% CI)	5.5 (4.47, 5.95)	3.7 (3.61, 4.04)
HR _{A+G/G} (95%CI) ^a	0.69 (0.581, 0.821)	
valur-P ^b	<0.0001	
Rata ta' Rispons Globali		
Rispons globali kkonfermat shih jew parzjali, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19.1, 27.2	5.0, 10.1
p _{A+G} /p _G (95% CI)	3.19 (2.178, 4.662)	
valur-P (chi-square test)	<0.0001	

CI = Intervall ta' kunfidenza, HR_{A+G/G} = proporzjon ta' periklu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel+gemcitabine/gemcitabine, p_{A+G}/p_G=proporzjon tar-rata ta' rispons ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel+gemcitabine/gemcitabine

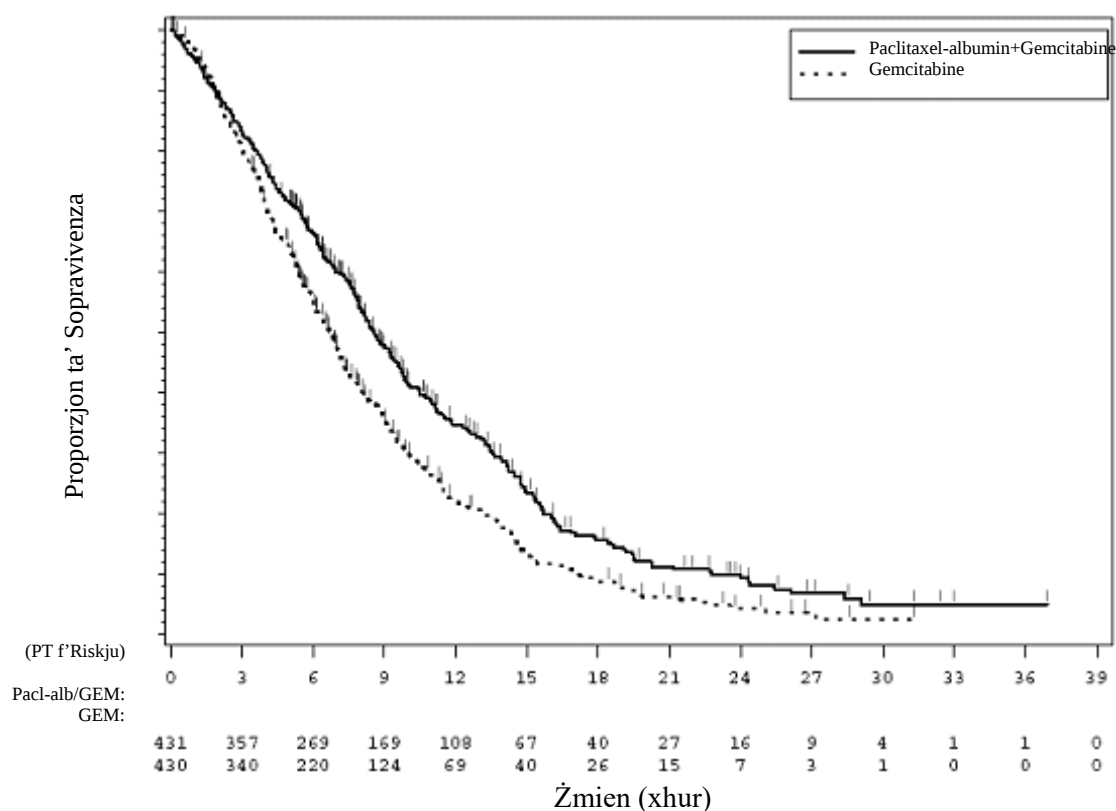
^a mudell stratifikat ta' Cox tal-proporzjon ta' periklu

^b test log-rank stratifikat, stratifikat skont ir-regjun ġeografiku (Amerika ta' Fuq kontra l-oħrajn), KPS (70 sa 80 kontra 90 sa 100), u l-preżenza ta' metastasi tal-fwied (iva kontra le).

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti ttrattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine meta mqabbla ma' gemcitabine waħdu, b'żieda ta' 1.8 xhur fil-medjan tal-OS, tnaqqis globali ta' 28% fir-riskju ta' mewt, 59% ta' titjib fis-sopravivenza wara

sena, u titjib ta' 125% fir-rati ta' sopravivenza wara sentejn.

Stampa 1: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)



L-effetti tat-trattament fuq l-OS iffavoriet il-parti tal-istudju dwar nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine fil-maġġoranza tas-sottogruppi speċifikati minn qabel (li jinkludu s-sess tal-persuna, KPS, ir-reġjun ġeografiku, il-post primarju tal-kanċer tal-frixa, l-istadju meta tkun saret id-dijanjozi, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied, il-preżenza ta' karċinomatożi peritoneali, proċedura Whipple fil-passat, il-preżenza ta' stent fil-marrara fil-linja bażi, il-preżenza ta' metastasi fil-pulmun, u numru ta' postijiet metastatiċi). F'pazjenti ta' ≥ 75 sena fil-partijiet tal-istudju dwar nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine u gemcitabine, il-Proporzjon ta' Periklu tas-sopravivenza (HR) kien ta' 1.08 (95% CI 0.653, 1.797). Għal pazjenti b'linja bażi normali tal-livelli ta' CA 19-9, is-sopravivenza HR kienet ta' 1.07 (95% CI 0.692, 1.661).

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti ttrattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine kontra gemcitabine waħdu, b'żieda ta' 1.8 xhur fil-medjan tal-PFS.

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Twettaq studju multiċentriku, li fih il-partiċipanti ntgħazlu b'mod każwali, *open-label*, fuq 1,052 pazjent li qatt ma rċieva kimoterapija fil-passat, b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fi Stadju IIIb/IV. L-istudju qabbel nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' carboplatin kontra paclitaxel ibbażat fuq is-solvent flimkien ma' carboplatin bħala trattament primarju f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar. Iktar minn 99% tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ta' ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 0 jew 1. Pazjenti b'newropatija ta' Grad ≥ 2 li kienet teżisti minn qabel jew b'fatturi ta' riskju mediku serji li kienu jinvolvu kwalunkwe mis-sistemi tal-organi maġġuri ġew esklużi. Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ingħata lill-pazjenti (N = 521) bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta b'doża ta' 100 mg/m² f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum mingħajr l-ebda

premedikazzjoni ta' steroidi u mingħajr profilassi bil-fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti. B'bidu immedjatament wara t-tmiem tal-ġhoti ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel, carboplatin b'doża ta' AUC = 6 mg•min/mL ingħata ġol-vini f'Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent ingħata lill-pazjenti (N = 531) b'doża ta' 200 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 3 sigħat bi premedikazzjoni standard, immedjatament segwit minn carboplatin mogħti ġol-vina b'AUC = 6 mg•min/mL. Kull prodott mediċinali nġhatat f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Fiż-żewġ partijiet tal-istudju, it-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda jew l-iżvilupp ta' tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti rċiew medjan ta' 6 ċikli ta' trattament fiż-żewġ partijiet tal-istudju.

Il-punt aħħari primarja tal-effikaċja kien ir-rata tar-rispons globali, definit bħala l-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons shiħ oġġettiv ikkonfermat jew rispons parzjali bbażat fuq evalwazzjoni radjoloġika indipendenti, ċentrali, *blinded*, bl-użu ta' RECIST (Verżjoni 1.0). Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin kellhom rata oġhla ta' rispons globali b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll: 33% kontra 25%, p = 0.005 (Tabella 10). Kien hemm differenza sinifikanti fir-rata ta' rispons globali fil-parti tal-istudju ta' pazjenti ttrattati b'nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar il-kontroll f'pazjenti li kellhom kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żġħar ta' istoloġija skwamuża (N = 450, 41% kontra 24%, p < 0.001), madankollu din id-differenza ma' rriżultatx f'differenza fil-PFS jew OS. Ma kien hemm l-ebda differenza fl-ORR bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament f'pazjenti b'istoloġija mhux skwamuża (N = 602, 26% vs 25%, p = 0.808).

Tabella 10: Rata ta' rispons globali fil-prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żġħar li fiha l-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Parametru ta' Effikaċja	Nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (100 mg/m ² /ġimgha) + carboplatin (N = 521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m ² kull 3 ġimghat) + carboplatin (N = 531)
Rata ta' Rispons Globali (evalwazzjoni indipendenti)		
Rispons shiħ jew rispons parzjali globali kkonfermat, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
CI ta' 95% (%)	28.6, 36.7	21.2, 28.5
p _A /p _T (95.1% CI)	1.313 (1.082, 1.593)	
Valur p ^a	0.005	

CI = intervall ta' kunfidenza; HR_{A/T} = proporzjon ta' periklu ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; p_A/p_T = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

^a Il-valur p hu bbażat fuq test chi-square.

Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (permezz ta' evalwazzjoni *blinded* minn radjologu) u s-sopravivenza globali bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju dwar it-trattament. Analizi sussegwenti dwar nuqqas ta' inferjorità twettqet għal PFS u OS, b'margni ta' nuqqas ta' inferjorità speċifikata minn qabel ta' 15%. Il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità ġie ssodisfat kemm għal PFS kif ukoll għal OS bl-*upper bound* tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% għal proporzjonijiet ta' periklu assoċjati li kien inqas minn 1.176 (Tabella 11).

Tabella 11: Analizi ta' nuqqas ta' inferjorità f'sopravivenza hielsa mill-progressjoni u sopravivenza globali fi prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Parametru ta' Effikaċja	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (100 mg/m ² /ġimgha) + carboplatin (N = 521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m ² kull 3 ġimghat) + carboplatin (N = 531)
Sopravivenza hielsa mill-Progressjoni ^a (evalwazzjoni indipendenti)		
Mewt jew progressjoni, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
PFS medjana (CI ta' 95%) (xhur)	6.8 (5.7, 7.7)	6.5 (5.7, 6.9)
HR _{A/T} (CI ta' 95%)	0.949 (0.830, 1.086)	
Sopravivenza Totali		
Numru ta' mwiet, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
OS medjana (CI ta' 95%) (xhur)	12.1 (10.8, 12.9)	11.2 (10.3, 12.6)
HR _{A/T} (CI ta' 95.1%)	0.922 (0.797, 1.066)	

CI = intervall ta' kunfidenza; HR_{A/T} = proporzjon ta' periklu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; p_A/p_T = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

^a Skont il-konsiderazzjonijiet metodologiċi tal-EMA għall-punt ahħari PFS, osservazzjonijiet neqsin jew il-bidu ta' terapija ġdida sussegwenti ma ntużawx għall-iċċensurar.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 4.2).

Studju ABI-007-PST-001, studju ta' Fażi 1/2, multicentriku, open-label, ta' sejbien tad-doża biex jivvaluta s-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja preliminari ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kull ġimgha fil-pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattarji inkluda total ta' 106 pazjenti li kellhom ≥ 6 xhur sa ≤ 24 sena.

Il-parti ta' Fażi 1 tal-istudju inkludiet total ta' 64 pazjent li kellhom minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena u ddeterminat li d-doża massima ttollerata (MTD, maximum tolerated dose) kienet 240 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, f'Jiem 1, 8, u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

Il-parti ta' Fażi 2 tal-istudju rreġistrat total ta' 42 pazjent permezz ta' disinn minimax ta' Simon ta' żewġ stadji, li kellhom minn 6 xhur sa 24 sena b'sarkoma ta' Ewing, newroblastoma jew rabdomijosarkoma, rikorrenti jew refrattarji għall-evalwazzjoni ta' attività kontra t-tumuri vvalutata mir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate). Mit-42 pazjent, pazjent 1 kellu età < 2, 27 kellhom età ≥ 2 sa < 12-il sena, 12 kellhom ≥ 12 sa < 18-il sena u 2 pazjenti adulti kellhom ≥ 18 sa 24 sena.

Il-pazjenti ġew ittrattati għal medjan ta' 2 ċikli bl-MTD. Mill-41 pazjent elegibbli għall-evalwazzjoni tal-effikaċja fl-istadju 1, pazjent 1 fil-grupp tar-rabdomijosarkoma (N=14) kellu rispons parzjali (PR partial response) ikkonfermat li rriżulta f'ORR ta' 7.1% (95% CI: 0.2, 33.9). Ma ġie kkonfermat l-ebda rispons shih (CR, complete response) jew PR fil-grupp ta' sarkoma ta' Ewing (N=13) jew fil-grupp tan-newroblastoma (N=14). L-ebda wahda mill-fergħat tal-istudju ma kompliet fl-istadju 2 minhabba li ma ġiex issodisfat ir-rekwiżit definit mill-protokoll ta' ≥ 2 pazjenti li jkollhom rispons ikkonfermat.

Ir-riżultati medjani tas-sopravivenza globali, inkluz il-perjodu ta' segwitu ta' sena kienu 32.1 ġimghat (95% CI: 21.4, 72.9), 32.0 ġimghat (95% CI: 12, mhux determinat) u 19.6 ġimghat (95% CI: 4, 25.7) għall-gruppi tas-sarkoma ta' Ewing, newroblastoma u rabdomijosarkoma, rispettivament.

Il-profil tas-sigurtà ġenerali ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel f'pazjenti pedjatriċi kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum

uman-paclitaxel fl-adulti (ara sezzjoni 4.8). Abbażi ta' dawn ir-riżultati, ġie konkluż li nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel bħala monoterapija ma kellhomx attività ta' sinifikat kliniku jew benefiċċju ta' sopravivenza li jiġġustifika żvilupp ulterjuri fil-popolazzjoni pedjatrika.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' paclitaxel totali wara infużjonijiet ta' 30 u 180 minuta ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel f'livelli ta' doża ta' 80 sa 375 mg/m² kienu stabbiliti fl-istudji kliniċi. L-espożizzjoni għal paclitaxel (AUC) żdiedet b'mod lineari minn 2,653 sa 16,736 ng.siegħa/ml wara dożaġġ minn 80 sa 300 mg/m².

Fi studju f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati, il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' paclitaxel wara li nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ingħataw fil-vina b'rata ta' 260 mg/m² fuq perjodu ta' 30 minuta, tqabblu ma daww wara l-ġħoti ta' 175 mg/m² ta' injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, mogħtija fuq perjodu ta' 3 sigħat. Ibbażat fuq analiżi PK mhux kompartmentali, it-tneħħija ta' paclitaxel mill-plażma b'nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kienet ikbar (43%) minn dik wara injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, u l-volum tad-distribuzzjoni tiegħu kien ukoll oġħla (53%). Ma kien hemm l-ebda differenzi fil-half-lives terminali.

Fi studju b'doži ripetuti fuq 12-il pazjent li ngħataw nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel minn ġol-vina b'doża ta' 260 mg/m², il-varjabilità bejn il-pazjenti fl-AUC kienet ta' 19% (medda = 3.21%-37.70%). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni ta' paclitaxel b'korsijiet multipli ta' trattament.

Distribuzzjoni

Wara l-ġħoti ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel lil pazjenti b'tumuri solidi, paclitaxel jiġi distribwit b'mod konsistenti goċ-ċelluli tad-demem u l-plażma u jehel hafna mal-proteini tal-plażma (94%).

L-irbit mal-proteina ta' paclitaxel wara l-ġħoti ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kien evalwat permezz ta' ultrafiltrazzjoni fi studju ta' paragon fil-pazjent. Il-porzjon ta' paclitaxel hieles kien oġħla b'mod sinifikanti b'nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (6.2%) milli bi paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (2.3%). Dan irriżulta f'espożizzjoni li kienet oġħla b'mod sinifikanti għal paclitaxel mhux imwawħhal b'nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel meta mqabbel ma' paclitaxel ibbażat fuq is-solvent, minkejja li l-espożizzjoni totali hi komparabbli. Dan jista' jkun minħabba li paclitaxel ma jinqabadx fi Cremophor EL micelles bħal paclitaxel ibbażat fuq is-solvent. Ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* dwar irbit ma' proteini fis-serum uman, (bl-użu ta' paclitaxel f'konċentrazzjonijiet li jvarjaw minn 0.1 sa 50 µg/ml), jindikaw li l-preżenza ta' cimetidine, ranitidine, dexamethasone, jew diphenhydramine ma affettwatx l-irbit ta' paclitaxel mal-proteina.

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum totali tad-distribuzzjoni hu ta' madwar 1,741 L; il-volum kbir ta' distribuzzjoni jindika distribuzzjoni extravaskulari estensiva u/jew irbit ta' paclitaxel mat-tessut.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* b'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem u biċċiet ta' tessut juru li paclitaxel hu mmetabolizzat primarjament għal 6α-hydroxypaclitaxel; u għal żewġ metaboliti żgħar, 3'-p-hydroxypaclitaxel u 6α-3'-p-dihydroxypaclitaxel. Il-formazzjoni ta' dawn il-metaboliti hydroxylated hi katalizzata minn CYP2C8, CYP3A4, u ż-żewġ isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4, rispettivament.

F'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, wara infużjoni ta' 30 minuta ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel b'doża ta' 260 mg/m², il-valur medju ta' tneħħija kumulattiva tas-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina kienet ta' 4% tad-doża totali mogħtija, b'inqas minn 1% bħala l-metaboliti 6α-hydroxypaclitaxel u 3'-p-hydroxypaclitaxel, li jindika tneħħija estensiva mhux mill-

kliewi. Paclitaxel hu eliminat primarjament permezz ta' metabolizmu epatiku u tnehhija mill-marrara.

Fil-medda klinika tad-doża ta' 80 sa 300 mg/m², it-tnehhija medja ta' paclitaxel mill-plażma tvarja minn 13 sa 30 L/siegħa/m², u l-medja tal-half-life terminali tvarja minn 13 sa 27 siegħa.

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ġie studjat f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati. Din l-analiżi kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n = 130), u b'indeboliment tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, hafif (n = 8), moderat (n = 7), jew sever (n = 5) (skont il-kriterja tal-NCI Organ Dysfunction Working Group). Ir-risultati juru li indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1 sa ≤ 1.5 x ULN) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' paclitaxel. Pazjenti b'indeboliment moderat (bilirubina totali ta' > 1.5 sa ≤ 3 x ULN) jew sever (bilirubina totali ta' > 3 sa ≤ 5 x ULN) tal-fwied ikollhom tnaqqis ta' 22% sa 26% fir-rata massima ta' eliminazzjoni ta' paclitaxel u zieda ta' madwar 20% fil-medja tal-AUC ta' paclitaxel meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. L-indeboliment tal-fwied m'għandu l-ebda effett fuq il-medja tas-C_{max} ta' paclitaxel. Flimkien ma' dan, l-eliminazzjoni ta' paclitaxel turi korrelazzjoni inversa b'bilirubina totali u korrelazzjoni pożittiva mal-albumina tas-serum.

Immodellar farmakokinetiku/farmakodinamiku jindika li m'hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-funzjoni tal-fwied (kif indikat mil-livell ta' albumina fil-linja bażi jew ta' bilirubina totali) u newtopenija wara li tigi aġġustata għall-esponiment ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel.

Data farmakokinetika mhijiex disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali ta' > 5 x ULN jew gako pazjenti b'adenokar bnetika mhijiex dispo-frixa (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (n = 65), u indeboliment tal-kliewi li kien jeżisti minn qabel, hafif (n = 61), moderat (n = 23), jew sever (n = 1) (skont l-abbozz tal-kriterji gwida tal-FDA 2010). Indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliewi (tnehhija tal-krejinina ta' ≥ 30 sa < 90 ml/min) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq ir-rata massima ta' eliminazzjoni u l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel. *Data* farmakokinetika mhijiex biżżejjed għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, u mhijiex disponibbli għal pazjenti b'marda tal-kliewi fl-ahħar stadju.

Anzjani

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni għal nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kienet tinkludi pazjenti b'etajiet li kienu jvarjaw minn 24 sa 85 sena u turi li l-età ma tinfluenzax b'mod sinifikanti r-rata massima ta' eliminazzjoni u l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) għal paclitaxel.

Mudell ta' farmakokinetika/farmakodinamika bl-użu ta' *data* minn 125 pazjent b'tumuri solidi avvanzati jindika li pazjenti ta' ≥ 65 sena jafu jkun iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtopenija matul l-ewwel ċiklu ta' trattament, għalkemm l-esponiment għal paclitaxel fil-plażma mhuwiex affettwat mill-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' paclitaxel wara 30 minuta ta' għoti ġol-vini f'livelli tad-doża ta' 120 mg/m² sa 270 mg/m² ġiet determinata f'64 pazjent (sentejn sa 18-il sena) f'Fażi I ta' studju ta' Fażi I/2 f'tumuri solidi pedjatriki rikorrenti jew refrattorji. Wara zieda fid-doża għal 270 mg/m², l-AUC_(0-inf) u s-C_{max} medji ta' paclitaxel varjaw minn 8,867 sa 14,361 ng*siegħa/ml u minn 3,488 sa 8,078 ng/ml, rispettivament.

Il-valuri massimi tal-esponiment għall-medicina normalizzati għad-doża kienu komparabbli fil-medda tad-doża studjata; madankollu, il-valuri totali tal-esponiment għall-medicina normalizzati għad-doża kienu komparabbli biss minn 120 mg/m² sa 240 mg/m²; b'AUC_{0-24h} normalizzata għad-doża aktar baxxa

fil-livell tad-doża ta' 270 mg/m². Fl-MTD ta' 240 mg/m², is-CL medja kienet 19.1 L/siegha u l-half-life terminali medja kienet 13.5 sigħat.

F'pazjenti tfal u adolexxenti, l-esponiment għal paclitaxel żdied b'dożaġġ oghla u l-esponiment għall-medicina kull ġimgħa kien oghla minn f'pazjenti adulti.

Fatturi intrinżiċi oħrajn

Analizzjiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel jindikaw li s-sess tal-persuna, ir-razza (Asjatika vs. Bajda), u t-tip ta' tumuri solidi m'għandhomx effett klinikament importanti fuq l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel. Persuni li jiżnu 50 kg kellhom l-AUC ta' paclitaxel li kienet madwar 25% iktar baxxa minn dawk li jiżnu 75 kg. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba hi incerta.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-potenzjal karċinogeniku ta' paclitaxel ma kienx studjat. Madankollu, ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, paclitaxel hu sustanza potenzjalment karċinogenika u ġenotossika f'doži kliniċi, ibbażat fuq il-mekkaniżmu farmakodinamiku tal-azzjoni tiegħu. Intwera li paclitaxel kien klastogeniku *in vitro* (aberrazzjonijiet tal-kromosomi f'limfoċiti umani) u *in vivo* (test tal-mikronukleu fil-ġrieden). Intwera li paclitaxel kien ġenotossiku *in vivo* (test tal-mikronukleu fil-ġrieden), iżda ma kkawżax mutageniċità fit-test ta' Ames jew fl-assaġġ tal-mutazzjoni tal-ġeni tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT - *Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*).

F'doži li kienu inqas mid-doża terapewtika fil-bniedem, paclitaxel kien assoċjat ma' fertilità baxxa meta ngli kienu inqas mid-doża terapewtika fil-bniedem, paclita u tossiċità tal-fetu fil-firien. Studji fuq l-animali b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel urew effetti tossiċi mhux riversibbli fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel f'livelli ta' espożizzjoni klinikament rilevanti.

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew imneħħija fil-ħalib ta' firien li jkunu qed ireddegħti tiegħu ġew imnol-vini ta' paclitaxel radjutikkettat lil firien f'jiem 9 sa 10 wara t-twelid, il-koncentrazzjonijiet ma' radjuattiv-twelid, il-koncentrazzjonijietol-vini ta-ħalib b'mod parallel mal konid, il-koncentrazzjonijietol

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Albumina (umana)
Sodium caprylate
N-acetyl-DL-tryptophan
Sodium chloride
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetta mhux miftuħa

3 snin

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C meta l-kunjett ikun fil-kaxxa tal-kartun oriġinali, u protett minn dawl qawwi. Tista' tintuża protezzjoni alternattiva mid-dawl fil-*clean room*. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu tal-ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskji ta' kontaminazzjoni bil-mikrobi, il-prodott għandu jimtela f'borża tal-infuzjoni immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, l-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma fir-responsabbiltà tal-utent.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-borża tal-infuzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C, protett minn dawl qawwi, segwit minn perjodu ta' 4 sigħat f'temperatura ta' 15°C-25°C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu tal-ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskji ta' kontaminazzjoni bil-mikrobi, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, l-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma fir-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjetti mhux miftuħa

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas it-tqegħid fil-frigġ ma għandhom effett ħażin fuq l-istabbiltà tal-prodott.

Dispersjoni rikostitwita

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 50 ml (ħgieġ ta' tip 1) b'tapp (lastku tal-butyl), b'sigill fuqu (aluminju), li fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ġhoti

Paclitaxel hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħalma jiġri b'sustanzi mediċinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Pazener. L-użu ta' ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettiv hu rakkomandat. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinhasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk il-mediċina tmiss ma' membrani mukużi, il-membrani għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Pazener għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn impjegati li jkunu mħarrġa kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossici. Impjegati li jkunu ħarġu tqal m'għandhomx jippreparaw/jagħtu Pazener.

Minħabba l-possibbiltà ta' ħruġ tal-mediċina tal-infuzjoni mill-vina, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infuzjoni għal xi infiltrazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-ġhoti tal-prodott mediċinali. Jekk tillimita l-infuzjoni ta' Pazener għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni.

Ir-rikostituzzjoni u l-ġhoti tal-prodott

Pazener huwa fornut bħala trab lajofilizzat sterili li għandu jkun rikostitwit qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' soluzzjoni għall-infuzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għandhom ikunu injettati bil-mod fil-kunjett ta' Pazener fuq perjodu minimu ta' minuta.

Is-soluzzjoni għandha tkun immirita lejn in-naħa ta' ġewwa tal-kunjett. Is-soluzzjoni m'għandhiex

tkun injettata direttament fuq it-trab għax dan jista' jwassal għal ragħwa.

Ġaladarba dan isir, il-kunjett għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jiġi żgurat li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod u/jew jinqaleb bil-mod għal mill-inqas 2 minuti sakemm issir dispersjoni kompluta mill-ġdid. Il-formazzjoni ta' ragħwa għandha tkun evitata. Jekk tiffurma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, id-dispersjoni trid toqgħod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha tkun qisha ħalib u omogġenja, mingħajr ma jkun hemm materjal solidu viżibbli. Jista' jkun hemm xi materjal li jkun niżel fil-qiegħ tad-dispersjoni rikostitwita. Jekk materjal solidu jew materjal li jkun qagħad fil-qiegħ ikun viżibbli, il-kunjett għandu jinqaleb ta' taht fuq bil-mod mill-ġdid, sabiex tiġi żgurata dispersjoni kompluta mill-ġdid qabel l-użu.

Eżamina d-dispersjoni fil-kunjett għal xi materjal solidu. Tagħtix id-dispersjoni rikostitwita jekk tara materjal solidu fil-kunjett.

Il-volum totali eżatt tad-dożagġ ta' dispersjoni ta' 5 mg/ml meħtieġ għall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont xieraq ta' Pazenir rikostitwit għandu jkun injettat go borża għall-ġhoti fil-vini vojta, sterili, tal-PVC jew mhux tal-PVC.

L-użu ta' tagħmir mediku li jkun fih żejt tas-silicone bħala lubrikant (i.e. siringi u boroż tal-IV) biex tirrikostitwixxi u tagħti Pazenir, jista' jwassal għall-formazzjoni ta' ħjut ta' proteini. Agħti Pazenir billi tuża sett tal-infużjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm ineħhi l-ħjut u ma jibdilx il-kwalitajiet fiżiċi jew kimiċi tal-prodott rikostitwit.

L-użu ta' filtri b'daqs ta' pori ta' inqas minn 15 µm jista' jwassal għall-imblukkar tal-filtru.

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni jew settijiet tal-ġhoti, hielsa minn di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), mhuwiex meħtieġ biex tipprepara jew tagħti infużjonijiet ta' Pazenir.

Wara l-ġhoti, huwa rakkomandat li l-pajp ġol-vina jiġi fflaxxjat b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride biex jiġi żgurat l-ġhoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1317/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 6 ta' Mejju 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 5 ta' Jannar 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Teva Nederland B.V. (entità addizzjonali)
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TAL-KARTUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pazenir 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni

paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Albumina (umana), sodium caprylate, N-acetyl-DL-tryptophan, sodium chloride, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal dispersjoni għall-infużjoni

Kunjett wiehed

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

M'għandux jiġi sostitwit għal jew ma' formulazzjonijiet ohrajn ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sakemm jintuża sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna wara r-rikostituzzjoni, ara l-fuljett ta' tagħrif.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1317/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pazenir 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni

paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Albumina (umana), sodium caprylate, N-acetyl-DL-tryptophan, sodium chloride, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal dispersjoni għall-infużjoni.

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

M'għandux jiġi sostitwit għal jew ma' formulazzjonijiet ohrajn ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sakemm jintuża sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/18/1317/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Pazenir 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni

paclitaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Pazenir u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Pazenir
3. Kif għandek tuża Pazenir
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Pazenir
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Pazenir u għalxiex jintuża

X'inhu Pazenir

Pazenir fih, bħala s-sustanza attiva tiegħu, paclitaxel imwaħħal mal-albumina tal-proteina umana, fil-forma ta' partiċelli żgħar hafna magħrufa bħala nanopartiċelli. Paclitaxel jappartieni għal grupp ta' medicini msejja "taxanes" li jintużaw għat-trattament tal-kanċer.

- Paclitaxel hi l-parti tal-medicina li taffettwa l-kanċer, taħdem billi twaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jiddividu – dan ifisser li jmutu.
- Albumina hi l-parti tal-medicina li tgħin lil paclitaxel jinħall fid-demem u jgħaddi minn ġol-ħitan tal-vini/arterji għal ġot-tumur. Dan ifisser li mhumiex meħtieġa kimiċi oħra li jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Effetti sekondarji bħal dawn isehhu hafna inqas ta' spiss b'Pazenir.

Għalxiex jintuża Pazenir

Pazenir jintuża għat-trattament ta' dawn it-tipi ta' kanċer li ġejjin:

Kanċer tas-sider

- Kanċer tas-sider li jkun infirex għal partijiet oħrajn tal-ġisem (dan jissejjaħ kanċer "metastatiku" tas-sider).
- Pazenir jintuża f'kanċer metastatiku tas-sider meta mill-inqas terapija waħda oħra tkun għet ippruvata iżda ma tkunx ħadmet u inti ma tkunx adattata għal trattamenti li jkun fihom grupp ta' medicini msejja "anthracyclines".
- Persuni b'kanċer metastatiku fis-sider li rċievu paclitaxel imwaħħal mal-albumina tal-proteina umana meta terapija oħra ma tkunx irnexxiet, kienu iktar probabbli li jkollhom tnaqqis fid-daqs tat-tumur, u għexu aktar min-nies li kellhom terapija alternattiva.

Kansuni b'kanċer

- Pazenir jintuża flimkien ma' mediir jintuża flimkien mau fis-sider li rċievu paclitaxel tal-frixa. Persuni b'kansuni bintuża flimkien mau fis-sider li rċievu paclitaxel tal-ħħal mal-album oansuni -intuża flimkien paclitaxel imwaħħal ma' albumina tal-proteina tal-bniedem flimkien ma' gemcitabine fi prova klinika, gñer tal-f minn persuni li kienu rlinika, gñer tal-frċiv

Kanċer tal-pulmun

- Pazenir jintuża wkoll flimkien ma' mediċina msejha carboplatin jekk ikollok l-iktar tip komuni ta' kanċer tal-pulmun, imsejjaħ "kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar".
- Pazenir jintuża f'każ ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fejn operazzjoni jew radjoterapija mhux se jkunu adattati biex jikkuraw il-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Pazenir

Tużax Pazenir

- jekk inti allergiku (tbat i minn sensittività eċċessiva) għal paclitaxel jew għal xi sustanza oħra ta' Pazenir (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- jekk qed tredda';
- jekk għandek għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-dem (għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' $< 1,500$ ċellula/mm³ - it-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar dan).

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Pazenir

- jekk għandek funzjoni tal-kliewi batuta;
- jekk għandek problemi severi tal-fwied;
- jekk għandek problemi tal-qalb.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi waħda minn dawn il-kondizzjonijiet waqt li tkun qed tinghata trattament b'Pazenir, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq iwaqqaf it-trattament jew inaqqas id-doża:

- jekk ikollok xi tbengi mhux normali, hruġ ta' demm, jew sinjali ta' infezzjonijiet bħal ugiġh fil-grizmejn jew deni;
- jekk ikollok tmewwit, tmemnim, sensazzjonijiet ta' tingiż, sensittività għall-mess, jew dgħjufija fil-muskoli;
- jekk ikollok problemi tan-nifs, bħal qtugħ ta' nifs jew sogħla xotta.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina hija biss għall-adulti u m'għandhiex tittiehed minn tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Pazenir

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tikseb mingħajr riċetta, inkluzi mediċini li ġejjin mill-hxejjex. Dan għaliex Pazenir jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Pazenir.

Oqgħod attent/a u kellem lit-tabib tiegħek meta tkun qed tiehu Pazenir fl-istess hin ma' kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin:

- mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet (i.e. antibijotiċi bħal erythromycin, rifampicin, eċċ.; staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk ma tkunx ċert/a jekk il-mediċina li qed tiehu hix antibijotiku), u dan jinkludi mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tistabbilizza l-burdata tiegħek, li xi kultant jissejġu antidepressanti (eż. fluoxetine)
- mediċini li jintużaw għat-trattament ta' aċċessjonijiet (epilessija) (eż. carbamazepine, phenytoin)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tbaxxi l-livelli ta' lipidi fid-dem (eż. gemfibrozil)
- mediċina li jintużaw għal hruq ta' stonku jew ulċeri fl-istonku (eż. cimetidine)
- mediċini li jintużaw għat-trattament tal-HIV u AIDS (eż. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine)

- medicina msejha clopidogrel użata biex tipprevjeni l-emboli tad-demm.

Tqala, treddigh u fertilità

Paclitaxel jista' jikkawża difetti serji fit-tarbija u għalhekk m'għandux jintuża jekk inti tqila. It-tabib tiegħek se jirringa biex tagħmel test tat-tqala qabel tibda t-trattament b'Pazenir.

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u għal mill-inqas 6 xhur wara li jirċievu t-trattament b'Pazenir.

Treddax meta tkun qed tieħu Pazenir, għax mhux magħruf jekk is-sustanza attiva paclitaxel tgħaddix fil-ħalib tal-omm.

Pazjenti rġiel huma avżati biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnisslu tfal waqt u għal mill-inqas 3 xhur wara t-trattament, u għandhom jiehdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament, minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija b'Pazenir.

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi persuni jistgħu jhossu hom għajjenin jew storduti wara li jingħataw Pazenir. Jekk dan jiġri lilek, m'għandekx issuq jew tuża xi għodda jew magni.

Jekk tingħata medicini oħrajn bħala parti mit-trattament tiegħek, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar is-sewqan u thaddim ta' magni.

Pazenir fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Pazenir

Pazenir ser jingħatalek minn tabib jew infermiera fil-vina permezz ta' dripp għal ġol-vina. Id-doża li tirċievi hi bbażata fuq l-erja tas-superfiċje ta' ġismek u fuq ir-riżultati tat-testijiet tad-demm. Id-doża li ssoltu tingħata għall-kanċer tas-sider hija ta' 260 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perjodu ta' 30 minuta. Id-doaas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perjodu ta' 3 eżz ta' 125 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perjodu ta' 30 minuta. Id-doża tas-soltu għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar hi ta' 100 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perjodu ta' 30 minuta.

Kemm ta' spiss ser tingħata Pazenir?

Għat-trattament ta' kanċer metastatiku tas-sider, Pazenir normalment jingħata darba kull tliet ġimghat (fl-1 ġurnata ta' ċiklu ta' 21 ġurnata).

Għat-trattament ta' kanrattamentiklu ta-frixa, Pazenir jingħatamentiklu t 1, 8 u 15 ta' kull 15 tati' trattament ta' 28-ġurnata b'gemcitabine li jingħata-frixa, ull tliPazenir.

Għat-trattament ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar, Pazenir jingħata darba fil-ġimgha (i.e. f'jiem 1, 8 u 15 ta' ċiklu ta' 21 jum), b'carboplatin li jingħata darba kull tliet ġimghat (i.e. f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum biss), immedjatament wara li tkun ingħatat id-doża ta' Pazenir.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji **komuni hafna** li għejjin jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10:

- Telf ta' xagħar (il-maġġoranza tal-każijiet ta' telf ta' xagħar sehħew f'inqas minn xahar wara l-bidu ta' paclitaxel. Meta jsehħ, it-telf ta' xagħar ikun notevoli (iktar minn 50%) fil-maġġoranza tal-pazjenti)
- Raxx
- Tnaqqis anormali fin-numru ta' tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili, limfoċiti jew lewkoċiti) fid-demmm
- Defiċjenza ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm
- Effett fuq nervituri periferali (uġiġħ, tmewwit, tnmnim jew telf tas-sens tal-mess)
- Uġiġħ f'xi ġog jew ġogi
- Uġiġħ fil-muskoli
- Dardir, dijarea, stitikezza, uġiġħ fil-ħalq, telf ta' aptit
- Rimettar
- Dgħjufija u gheja, deni
- Deidratazzjoni, disturb fit-togħma, telf tal-piż
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demmm
- Depressjoni, problemi ta' rqad
- Uġiġħ ta' ras
- Tertir ta' bard
- Diffikultà biex tieħu n-nifs
- Sturdament
- Nefha ta' tessuti mukużi u rotob
- Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Uġiġħ fl-estrematajiet
- Sogħla
- Uġiġħ ta' żaqq
- Tinfaraġ

L-effetti **komuni** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10:

- Ħakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer
- Infezzjoni, deni bi tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili) fid-demmm, fwawar, tbajja' bojod fil-ħalq, infezzjoni severa fid-demmm tiegħek li tista' tkun ikkawżata minn tnaqqis taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- Tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli kollha tad-demmm
- Uġiġħ fis-sider jew fil-gerżuma
- Indigestjoni, skonfort fiż-żaqq
- Imnieher misdud
- Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ġhadam
- Nuqqas ta' koordinazzjoni fil-muskoli jew diffikultà biex taqra, żieda jew tnaqqis fid-dmugħ, telf tax-xagħar tal-ġhajnejn
- Bdil fir-rata jew fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb
- Tnaqqis jew żieda fil-pressjoni tad-demmm
- Ħmura jew nefha fil-post fejn il-labra tkun dahlet fil-ġisem
- Ansjetà
- Infezzjoni fil-pulmun
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Ostruzzjoni fl-imsaren, infjammazzjoni fil-musrana l-kbira, infjammazzjoni fil-kanal tal-marrara
- Insuffiċjenza akuta tal-kliewi

- Żieda fil-bilirubina fid-demmm
- Tisgħol id-demmm
- Ħalq xott, diffikultà biex tibra'
- Dghjufija fil-muskoli
- Vista mċajpra

L-effetti sekondarji **mhux komuni** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100:

- Żieda fil-piż, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, żieda fiz-zokkor fid-demmm, żieda ta' phosphorus fid-demmm
- Tnaqqis jew nuqqas ta' riflessi, movimenti involontarji, uġiġħ tul xi nerv, tintilef minn sensik, sturdament meta tqum bilwieqfa, roġhda, paralisi fin-nerv tal-wiċċ
- Għajnejn irritati, uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn ħomor, ħakk fl-għajnejn, vista doppja, tnaqqis fil-vista, jew tara dwal bħal leħħa ta' berqa, vista mċajpra minħabba nefħa fir-retina (edima makulari ċistojde)
- Uġiġħ fil-widnejn, żarżir f'widnejk
- Sogħla bil-bili, taqta' nifsek meta timxi jew titla' t-taraġ, imnieher li jnixxi, jew imnieher xott, tnaqqis fil-hoss meta tieħu n-nifs, ilma fil-pulmun, telf tal-vuċi, emboli tad-demmm fil-pulmun, gerżuma xotta
- Gass, wegħat fl-istonku, uġiġħ jew selħa fil-ħanek, hrug ta' demmm mir-rektum
- Twegġa' meta tagħmel l-awrina, tagħmel l-awrina ta' spiss, demmm fl-awrina, ma tkunx tista' iżżomm l-awrina
- Uġiġħ fid-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, id-dwiefer jaqgħu, horriqija, uġiġħ fil-ġilda, il-ġilda tiħmar minħabba d-dawl tax-xemx, bidla fil-kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl, żoni bojod fuq il-ġilda, feriti, wiċċ minfuħ
- Nuqqas ta' phosphorus fid-demmm, akkumulazzjoni ta' fluwidi, livell baxx ta' albumina fid-demmm, thossok aktar bil-għatx, nuqqas ta' kalċju fid-demmm, nuqqas ta' zokkor fid-demmm, nuqqas ta' sodium fid-demmm
- Uġiġħ u nefħa fl-imnieher, infezzjonijiet tal-ġilda, infezzjoni minħabba l-pajp tal-kateter
- Tbenġil
- Uġiġħ fis-sit tat-tumur, mewt tat-tumur
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm meta tqum bilwieqfa, kesħa f'idejk u f'saqajk
- Diffikultà biex timxi, nefħa
- Reazzjoni allergika
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied, żieda fid-daqs tal-fwied
- Uġiġħ fis-sider
- Irrikwetezza
- Tbajja' żgħar ta' demmm fil-ġilda minħabba emboli tad-demmm
- Kondizzjoni li tinvolvi distruzzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmm u insuffiċjenza akuta tal-kliewi

L-effetti sekondarji **rari** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000:

- Reazzjoni tal-ġilda għal xi sustanza oħra jew infjammazzjoni fil-pulmun wara r-radjażzjoni
- Embolu tad-demmm
- Tahbit tal-polz bil-mod ħafna, attakk tal-qalb
- Tnixxija tal-mediċina 'l barra mill-vina
- Disturb tas-sistema tal-konduzzjoni elettriċa tal-qalb (imblokk atrijsventrikulari)

L-effetti sekondarji **rari ħafna** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000:

- Infjammazzjoni severa/johorġu leżjonijiet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermide)

Effetti sekondarji **mhux magħrufa** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- Ebusija/ħxuna tal-ġilda (skleroderma).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Pazenir

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sakemm jintuża sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara l-ewwel rikostituzzjoni, id-dispersjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih id-dispersjoni tista' tinhażen fi friġġ (2°C-8°C) sa 24 siegħa fil-kunjett meta jinżamm fil-kartuna ta' barra biex tilqa' mid-dawl.

Id-dispersjoni rikostitwita fid-dripp li jingħata fil-vina tista' tinhażen sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C, protett minn dawl qawwi, segwit minn perjodu ta' 4 sigħat f'temperatura ta' 15°C-25°C.

It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek huma responsabbli biex jarmu kwalunkwe Pazenir mhux użat b'mod korrett.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Pazenir

Is-sustanza attiva hi paclitaxel.

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma albumina (umana), sodium caprylate, N-acetyl-DL-tryptophan, sodium chloride, hydrochloric acid u sodium hydroxide, ara sezzjoni 2 "Pazenir fih sodium".

Kif jidher Pazenir u l-kontenut tal-pakkett

Pazenir huwa trab abjad jagħti fl-isfar għal dispersjoni għall-infuzjoni. Pazenir huwa disponibbli f'kunjetti tal-ħġieġ li fihom 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Il-Ġermanja

Manifattur

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Haarlem
2031 GA
L-Olanda

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

Professjonisti fil-qasam mediku jew fil-qasam tal-kura tas-sahha

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku jew tal-kura tas-sahha:

Istruzzjonijiet għall-użu, immaniġġjar u rimi**Prekawzzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ghoti**

Paclitaxel hu prodott medicinali citotossiku kontra l-kanċer u, bħalma jgħri b'sustanzi medicinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Pazenir. Għandhom jintużaw ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettivi. Jekk id-dispersjoni ta' Pazenir tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinhasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk Pazenir imiss ma' membrani mukużi, il-membrani għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Pazenir għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn impjegati li jkunu mharrġa kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi citotossiċi. Impjegati li jkunu harġu tqal m'għandhomx jippreparaw/jagħtu Pazenir.

Minhabba l-possibbiltà ta' ħruġ tal-medicina tal-infuzjoni mill-vina, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infuzjoni għal xi infiltazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-ghoti tal-prodott medicinali. Jekk tillimita l-infuzjoni ta' Pazenir għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni.

Ir-rikostituzzjoni tal-prodott u l-ghoti

Pazenir għandu jingħata taht is-supervizzjoni ta' onkologista kwalifikat f'ċentri speċjalizzati fl-ghoti ta' sustanzi ċitotossiċi.

Pazenir huwa fornut bħala trab lajofilizzat sterili li għandu jkun rikostitwit qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwahħla mal-albumina. Dispersjoni rikostitwita ta' Pazenir tingħata ġol-vini bl-użu ta' sett tal-infużjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm.

Rikostituzzjoni ta' 100 mg:

Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għandhom ikunu injettati bil-mod fil-kunjett ta' 100 mg ta' Pazenir fuq perjodu minimu ta' minuta.

Is-soluzzjoni għandha tkun immirita **lejn in-naha ta' ġewwa tal-kunjett**. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata direttament fuq it-trab għax dan jista' jwassal għal ragħwa.

Ġaladarba dan isir, il-kunjett għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jiġi żgurat li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod u/jew jinqaleb bil-mod għal mill-inqas 2 minuti sakemm issir dispersjoni kompluta mill-ġdid. Il-formazzjoni ta' ragħwa għandha tkun evitata. Jekk tiffurma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, id-dispersjoni trid toqgħod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha tkun qisha ħalib u omoġenja, mingħajr ma jkun hemm materjal solidu viżibbli. Jista' jkun hemm xi materjal li jkun niżel fil-qiegħ tad-dispersjoni rikostitwita. Jekk materjal solidu jew materjal li jkun qagħad fil-qiegħ ikun viżibbli, il-kunjett għandu jinqaleb ta' taht fuq bil-mod mill-ġdid, sabiex tiġi żgurata dispersjoni kompluta mill-ġdid qabel l-użu.

Eżamina d-dispersjoni fil-kunjett għal xi materjal solidu. Tagħtix id-dispersjoni rikostitwita jekk tara materjal solidu fil-kunjett.

Il-volum totali eżatt tad-dożaġġ ta' dispersjoni ta' 5 mg/ml meħtieġ għall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont xieraq ta' Pazenir rikostitwit għandu jkun injettat go borża għall-ghoti fil-vini vojta, sterili, tal-PVC jew mhux tal-PVC.

L-użu ta' tagħmir mediku li jkun fih żejt tas-silicone bħala lubrikant (i.e. siringi u boroż tal-IV) biex tirrikostitwixxi u tagħti Pazenir, jista' jwassal għall-formazzjoni ta' ħjut ta' proteini. Aġti Pazenir billi tuża sett tal-infużjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm inehhi l-ħjut u ma jibdilx il-kwalitajiet fiżiċi jew kimiċi tal-prodott rikostitwit.

L-użu ta' filtri b'daqs ta' pori ta' inqas minn 15 µm jista' jwassal għall-imblukkar tal-filtru.

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni jew settijiet tal-ghoti, ħielsa minn DEHP, mhuwiex meħtieġ biex tipprepara jew tagħti infużjonijiet ta' Pazenir.

Wara l-ghoti, huwa rakkomandat li l-pajp ġol-vina jiġi fflaxxjat b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride biex jiġi żgurat l-ghoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Stabbiltà

Kunjetti mhux miftuħa ta' Pazenir huma stabbli sad-data indikata fuq il-pakkett meta l-kunjett jibqa' fil-kartuna ta' barra biex tipproteġih mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas it-tqegħid fil-frigg m'għandhom effett ħażin fuq l-istabbiltà tal-prodott. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-kunjett

Wara l-ewwel rikostituzzjoni, id-dispersjoni għandha timtela f'borża tal-infuzjoni immedjatament. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C fil-kaxxa tal-kartun oriġinali, u protett minn dawl qawwi.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-borża tal-infuzjoni

Wara r-rikostituzzjoni, id-dispersjoni rikostitwita fil-borża tal-infuzjoni għandha tintuża immedjatament. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C, protett minn dawl qawwi, segwit minn perjodu ta' 4 sigħat f'temperatura ta' 15°C-25°C.