

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartiċelli mwaħħla mal-albumina.

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

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Trab għal dispersjoni għall-infuzjoni.

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, Zenir 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).

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

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

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zenir għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' onkologista kkwalifikat f'ċentri speċjalizzati fil-għoti ta' sustanzi ċitotossiċi. M'għandux jintuża minnflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Pożologija

Kanċer tas-sider

Id-doža rakkomandata ta' Zenir hi ta' 260 mg/m^2 li tingħata fil-vina fuq perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimħat.

Aġġustamenti fid-doža matul it-trattament tal-kanċer tas-sider

Pazjenti li jkollhom newtropenja severa (għadd ta' newtrophili ta' $< 500 \text{ cellula/mm}^3$ għal ġimgha jew aktar) jew newropatija sensorja severa waqt it-terapija b'Zenir, għandu jkollhom id-doža mnaqqsa għal 220 mg/m^2 għall-bqja tal-korsijiet. Wara r-rikorrenza ta' newtropenja severa jew newropatija sensorja severa, għandu jsir aktar tnaqqis fid-doža għal 180 mg/m^2 . Zenir m'għandux jingħata sakemm l-ghadd tan-newtrophili jirkupra għal $> 1,500 \text{ cellula/mm}^3$. Għal newropatija sensorja ta' Grad 3, waqqaf it-trattament sakemm il-marda tirkupra għal Grad 1 jew 2, imbagħad naqqas id-doža

għall-bqija tal-korsijiet kollha.

Adenokarċinoma tal-frixa

Id-doża rrakkomandata ta' Pazenir flimkien ma' gemcitabine hi ta' 125 mg/m² li tingħata ġol-vina fuq 30 minuta fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull čiklu ta' 28-ġurnata. Id-doża rrakkomandata fl-istess ħin ta' gemcitabine hi ta' 1000 mg/m² li tingħata ġol-vina fuq 30 minuta eż-żarr wara li jingħata Pazenir fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull čiklu ta' 28-ġurnata.

Agġustamenti 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' Pazenir (mg/m ²)	Doża ta' gemcitabine (mg/m ²)
Doża sħiħa	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 newtropenja u/jew tromboċitopenja fil-bidu ta' čiklu jew matul čiklu għal pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Ġurnata taċ-Čiklu	Għadd ta' ANC (ċelluli/mm ³)		Għadd ta' Plejtlits (ċelluli/mm ³)	Doża ta' Pazenir	Doża ta' gemcitabine
Ġurnata 1	< 1500	REW	< 100,000	Ittardja d-doži sal-irkupru	
Ġurnata 8	≥ 500 iżda < 1000	REW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Naqqas id-doži, livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ĝurnata 8	
	< 500	REW	< 50,000	Waqqaf id-doži	

Ĝurnata 15: Jekk id-doži ta' Ĝurnata 8 kienu ngħataw mingħajr tibdil:

Ġurnata 15	≥ 500 iżda < 1000	REW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ittratta bil-livell tad-doża ta' Ĝurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC REW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ĝurnata 8
	< 500	REW	< 50,000	Waqqaf id-doži

Ĝurnata 15: Jekk id-doži ta' Ĝurnata 8 kienu ġew imnaqqsa:

Ġurnata 15	≥ 1000	U	≥ 75,000	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ĝurnata 1 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC REW Ittratta bl-istess doži bħal ta' Ĝurnata 8
	≥ 500 iżda < 1000	REW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ittratta bil-livelli tad-doża ta' Ĝurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC REW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ĝurnata 8
	< 500	REW	< 50,000	Waqqaf id-doži

Ĝurnata 15: Jekk id-doži ta' Ĝurnata 8 kienu twaqqfu:

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

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

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doža għal reazzjonijiet avversi ohrajn ghall-mediciċini f'pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

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

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

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Id-doža rakkomandata ta' Pazenir hi ta' $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ li tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Id-doža rakkomandata ta' carboplatin hi AUC = $6 \text{ mg} \cdot \text{min}/\text{mL}$ f'Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum, li jibda immedjatamente wara t-tmiem tal-ġhoti ta' Pazenir.

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

Pazenir m'għandux jingħata f'Jum 1 ta' ċiklu sakemm l-ghadd assolut tan-newtropili (ANC - *absolute neutrophil count*) ikun ta' $\geq 1,500 \text{ ċellula}/\text{mm}^3$ u l-ghadd tal-plejtlits ikun ta' $\geq 100,000 \text{ ċellula}/\text{mm}^3$. Għal kull doža sussegwenti ta' Pazenir ta' kull ġimġha, il-pazjenti jrid ikollhom ANC ta' $\geq 500 \text{ ċellula}/\text{mm}^3$ u plejtlits ta' $> 50,000 \text{ ċellula}/\text{mm}^3$ jew id-doža trid titwaqqaf sakemm l-ghadd jirkupra. Meta l-ghadd jirkupra, kompli d-dožaġġ il-ġimġha ta' wara skont il-kriterji f'Tabber 4. Naqqas id-doža sussegwenti biss jekk il-kriterji f'Tabber 4 jiġu ssodisfati.

Tabella 4: Tnaqqis fid-doża għal tossicitajiet ematoloġici f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' celluli mhux żgħar

Tossicità Ematologika	Okkorrenza	Doža ta' Pazenir (mg/m ²) ¹	Doža ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Livell minimu ta' ANC ta' < 500/mm ³ b'deni newtropeniku ta' > 38°C JEW Dewmien tač-ċiklu li jkun imiss minħabba newtropenija persistenti ² (livell minimu ta' ANC ta' < 1,500/mm ³) JEW Livell minimu ta' ANC ta' < 500/mm ³ għal > ġimġha waħda	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	50	3.0
	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 tač-čiklu ta' 21 jum, naqqas id-doža ta' Pazenir u carboplatin fl-istess hin. F'Jiem 8 jew 15 tač-čiklu ta' 21 jum, naqqas id-doža ta' Pazenir; naqqas id-doža ta' carboplatin fič-čiklu sussegwenti.

²Massimu ta' 7 ijiem wara d-doža skedata ta' Jum 1 tač-čiklu li jkun imiss.

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

Tabella 5: Tnaqqis fid-doża għal tossicitajiet mhux ematoloġiči f'pazjenti b'kanċer tal-pulmuna ta' ċelluli mhux żgħar

Tossicità mhux Ematologika	Okkorrenza	Doža ta' Pazenir (mg/m ²) ¹	Doža ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Tossicità tal-ǵilda ta' Grad 2 jew 3 Dijarea ta' Grad 3 Mukožite ta' Grad 3 Newropatija periferali ta' \geq Grad 3 Kwalunkwe tossicità mhux ematologika oħra ta' Grad 3 jew 4	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	50	3.0
	It-tielet	Waqqaf it-Trattament	
Tossicità tal-ǵilda, dijarea, jew mukožite ta' Grad 4	L-ewwel	Waqqaf it-Trattament	

¹F'Jum 1 tač-čiklu ta' 21 jum, naqgas id-doža ta' Pazenir u carboplatin fl-istess hin. F'Jiem 8 jew 15 tač-čiklu ta' 21 jum, naqgas id-doža ta' Pazenir; naqgas id-doža ta' carboplatin fič-čiklu 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 meħtiega, irrisspettivament mill-indikazzjoni. Ittratta bl-istess doži bħal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

Għal pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider u b'kanċer tal-pulmuni ta' ċelluli mhux żgħar b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1.5 sa $\leq 5 \times \text{ULN}$ u AST ta' $\leq 10 \times \text{ULN}$), tnaqqis ta' 20% fid-doža hu rakkomandat. Id-doža mnaqqsa tista' tiżdied għad-doža għal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied jekk il-pazjent ikun qed jittoller t-trattament għal mill-inqas żewġ cicli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

Għal pazjenti b'bilarubina totali ta' > 5 x ULN jew AST ta' > 10 x ULN, m'hemmx biżżejjed *data* biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dožagg irrispettivament mill-indikazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Aġġustament tad-doża tal-bidu ta' Pazenir muwiex meħtieg għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi (tnejha stmata tal-krejatinina 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-kliewi jew marda tal-kliewi fl-ahħar stadju (tnejha stmata tal-krejatinina ta' < 30 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

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

Mill-229 pazjent fl-istudju li fih il-partecipanti ntagħżlu b'mod każwali li rċivew monoterapija ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel għall-kanċer tas-sider, 13% kellhom mill-inqas 65 sena u < 2% kellhom 75 sena u aktar. Ma seħħew l-ebda tossiċitajiet b'mod notevoli iktar frekwentement fost pazjenti li kellhom mill-inqas 65 sena li rċivew nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Madankollu, analizi sussegwenti fuq 981 pazjent li rċivew monoterapija ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel għal kanċer metastatiku tas-sider, u li minnhom 15% kellhom ≥ 65 sena u 2% kellhom ≥ 75 sena, uriet incidenza oħħla ta' hrugħ ta' demm mill-imnieħer, dijarea, deidratazzjoni, għejja u edima periferali f'pazjeni ta' ≥ 65 sena.

Mill-421 pazjent b'adenokarċinoma tal-frixa fl-istudju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, li rċivew nanopartiċelli 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 rċivew nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u gemcitabine, kien hemm incidenza oħħla ta' reazzjonijiet avversi serji u ta' reazzjonijiet avversi li wasslu għal waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'adenokarċinoma 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' ćelluli mhux żgħar fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali li rċivew nanopartiċelli 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' newropatijsa periferali, u artralġja kienu iktar frekwenti f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' pazjenti iż-ġeħġi minn 65 sena. Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' nanopartiċelli 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 ja fu jkunu iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtopenja matul l-ewwel ciklu ta' trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel fit-tfal u l-adolexxenti minn età ta' 0 sa inqas minn 18-il sena ma gewx determinati s'issa. *Data* attwalment disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iż-żda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożologija. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' kanċer metastatiku tas-sider jew adenokarċinoma tal-frixa jew kanċer tal-pulmun ta' ćelluli mhux żgħar.

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-ġħoti, hu rakkomandat li l-pajp ġħal ġol-vina jiġi fflaxxjat b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride biex tiżgura l-ġħoti tad-doża sħiha.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediciinali 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.

Treddiġ (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti li jkollhom ġħadd tan-newtropili fil-linja baži ta' < 1,500 ċellula/mm³.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazenir hu formulazzjoni ta' nanopartiċelli ta' paclitaxel marbut mal-albumina li jista' jkollu kwalitajiet farmakologiċi li huma differenti b'mod sostanzjali meta mqabbla ma' formulazzjonijiet oħra ja' paclitaxel (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'għandux jintuża minnflok jew ma' formulazzjonijiet oħra ja' paclitaxel.

Sensittività eċċessiva

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

Ematologija

Sopprejjoni tal-mudullun (speċjalment newtropenija) isseħħ b'mod frekwenti b'nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. In-newtropenija tiddependi mid-doża u t-tossicità tillimita d-doża. Monitoraġġ frekwenti tal-ġħadd taċ-ċelluli tad-demm għandu jitwettaq matul it-terapija b'Pazenir. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu ttrattati mill-ġdid b'ċikli oħra ta' Pazenir sakemm in-newtropili 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'nanopartiċelli 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, generalment ma tkunx teħtieg 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 oħla, waqqaf Pazenir; kompli t-trattament b'gemcitabine bl-istess doża. Erġa' kompli b'Pazenir b'doża mnaqqsa meta n-newropatija periferali titjeb għal Grad 0 jew 1 (ara sezzjoni 4.2). Għall-użu ta' Pazenir flimkien ma' carboplatin, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oħla, it-trattament għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1, segwit minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet sussegamenti kollha ta' Pazenir u carboplatin (ara sezzjoni 4.2).

Sepsis

Sepsis ġiet irappurtata f'rata ta' 5% f'pazjenti bi jew mingħajr newtropenija li rċivew nanopartiċelli 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-ġħadd tan-newtropili), ibda t-trattament b'antibijotici ta' firxa wiesgħa. Għal

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

Pulmonite

Pulmonite seħħet f'1% tal-pazjenti meta nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel intużaw bħala monoterapija u f'4% meta nanoparticelli 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'Pazenir u gemcitabine b'mod permanenti u ibda mill-ewwel trattament u miżuri ta' appoġġ xierqa (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Minħabba li t-tossicità ta' paclitaxel tista' tiżdied b'indeboliment tal-fwied, l-ghoti ta' Pazenir f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandu jsir b'attenzjoni. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tossicità, partikularment minħabba majelosopprejjoni; dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta' majelosopprejjoni profonda.

Pazenir muhuwiex rakkommandat f'pazjenti li jkollhom bilirubina totali ta' $> 5 \times \text{ULN}$ jew AST $> 10 \times \text{ULN}$. Flimkien ma' dan, Pazenir muhuwiex rakkommandat f'pazjenti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$ u AST ta' $\leq 10 \times \text{ULN}$) (ara sezzjoni 5.2).

Kardjotossicità

Rapporti rari ta' insuffiċjenza konġestiva tal-qalb u disfuzjoni tal-ventrikulu tax-xellug kienu osservati fost individwi li kienu qed jingħataw nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu esposti għal prodotti mediciinati kardjotossici fil-passat bħal anthracyclines jew kellhom storja medika kardijaka digħi eżistenti. Għaldaqstant, il-pazjenti li jkunu qed jingħataw Pazenir, għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni minn tabib għal xi avvenimenti kardijaċi.

Metastasi fis-sistema nervuža centrali

L-effettività u s-sigurtà ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel f'pazjenti b'metastasi fis-sistema nervuža centrali (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-ghoti ta' Pazenir, jistgħu jkunu ttrattati b'anti-emetiċi jew sustanzi li jikkawżaw stitikezza li s-soltu wieħed juža.

Disturbi fl-ghajnejn

Ġiet irrapportata edima makulari čistojde (CMO) f'pazjenti trattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel. Pazjenti b'indeboliment fil-vista għandhom fil-pront jagħmlu eżami oftalmoloġiku komplett. F'każ li jinstab li qed ibatu minn CMO, it-trattament b'Pazenir għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti ta' 75 sena jew iktar

Għal pazjenti ta' 75 sena jew iktar, ma ntware l-ebda benefiċċju għal trattament ikkombinat b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u gemcitabine meta mqabbel ma' gemcitabine mogħti wahdu. F'pazjenti anzjani ħafna (≥ 75 sena) li rċivew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u gemcitabine, kien hemm incidenza oħla ta' reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għall-waqfien tat-trattament, inklużi tossiċitajiet ematoloġiči, newropatija periferali, nuqqas ta' aptit u deidrazzjoni. Pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa li għandhom 75 u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa ghall-abbiltà tagħhom li jittolleraw Pazenir flimkien ma' gemcitabine b'konsiderazzjoni speċjali għall-istat ta' prestazzjoni, komorbożitajiet u riskju oħla ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.2 u 4.8)

Oħrajn

Għalkemm dejta limitata hi disponibbli, ma ntwera l-ebda beneficiċju ċar f'termini ta' sopravivenza globali fit-tul f'pazjenti b'adenkarċinoma 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 jingħata flimkien ma' Pazenir u gemcitabine (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 mg, jiġifieri essenzjalment ‘hiex mis-sodium’.

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

Il-metabolizmu ta' paclitaxel hu kkatalizzat, parżjalment, mill-isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4 ta' citokrom P450 (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, fl-assenza ta' studju PK dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra, wieħed għandu joqghod attent meta jagħti paclitaxel fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jinibixxu CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. ketoconazole u antifungali oħra) ta' imidazole, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, u nelfinavir) minħabba li t-tossicità ta' paclitaxel tista' tiżdied minħabba esponenti għal paclitaxel ikbar. L-ghoti ta' paclitaxel fl-istess hin ma' mediċini li huma magħrufa li jindu ċu CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) mhuwiex rakkommandat minħabba li l-effiċċa tista' tiġi kompromessa minħabba esponenti għal paclitaxel iktar baxxi.

Paclitaxel u gemcitabine ma južaww l-istess passaġġ metaboliku. It-tnejħija ta' Paclitaxel tiġi determinata primarjament mill-metabolizmu medjat minn CYP2C8 u CYP3A4 segwita minn tnejħija mill-marrara, filwaqt li gemcitabine jiġi ddiżattivat minn cytidine deaminase segwit mit-tnejħija mill-awrina. Interazzjonijiet farmakokinetici bejn Pazenir u gemcitabine ma ġewx evalwati fil-bnedmin.

Twettaq 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 adenkarċinoma 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 oħra ta' kontra l-kanċer.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Kontraċezzjoni fl-irgiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom južaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u sa xahar wara li jingħataw trattament b'Pazenir. Pazjenti rgiel ittrattati b'Pazenir huma mwissija biex južaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnisslu t-tfal waqt u sa sitt xħur wara li jispiċċa t-trattament.

Tqala

Hemm *data* limitata ħafna dwar l-użu ta' paclitaxel waqt it-tqala fil-bniedem. Paclitaxel hu ssuspett li jista' jikkawża difetti serji tat-tweliż meta jingħata 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'nis li jista' jkollhom it-tfal u li ma jkun qed južaw kontraċettiv effettiv, ħlief meta jkun hemm bżonn spċificu tat-trattament b'paclitaxel minħabba l-kondizzjoni klinika tal-mara.

Treddiġħ

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew eliminati fil-ħalib tal-firien li jkunu qed ireddgħu (ara sezzjoni 5.3). Muxx magħruf jekk paclitaxel jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba li

jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jkunu qed jerdgħu, Pazenir hu kontraindikat waqt it-treddiġi. It-treddiġi għandu jieqaf waqt it-terapija.

Fertilità

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ikkaġunaw infertilità fil-firien maskili (ara sejjoni 5.3). Abbaži ta' sejbiet fl-annimali, il-fertilità fl-irġiel u n-nisa tista' tiġi kompromessa. Il-pazjenti rgiel għandhom jieħdu parir dwar il-ħażna tal-isperma qabel it-trattament minħabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbi minħabba t-terapija b'Pazenir.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Paclitaxel ffit li xejn għandu effett jew għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Paclitaxel jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal għeja (komuni ħafna) u sturdament (komuni) li jistgħu jkollhom effett ħażin fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex la jsuqu u l-anqas iħaddmu magni jekk ihossuhom ghajjenin 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 newtropenija, newropatija periferali, artralgja/mijalgħja 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 klinici (N = 789), nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine għal adenokarċinoma 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' celluli 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 ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed 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 rrappurtati 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, folliculite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, kandidjaži, sinusite	Sepsis, pnevmonia, kandidjaži tal-ħalq	Pnevmonia, bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjoni fl-apparat urinarju
<i>Mhux komuni:</i>	Sepsis ¹ , sepsis newtropenika ¹ , pnevmonia, kandidjaži tal-ħalq, nażofaringite, cellulite, herpes simplex, infezzjoni virali, herpes zoster, infezzjoni fungali, infezzjoni marbuta mal-kateter, infezzjoni fisi sit tal-injezzjoni		Sepsis, kandidjaži tal-ħalq
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux specifikati (inkluži ċesti u polipi)			
<i>Mhux komuni:</i>	Nekroži tat-tumur, ugħiġi metastatiku		

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
<i>Komuni ħafna:</i>	Soppressjoni tal-mudullun, newtropenia, tromboċitopenija, anemija, lewkopenija, limfopenija	Newtropenia, tromboċitopenija, anemija	Newtropenia ³ , tromboċitopenija ³ , anemija ³ , lewkopenija ³
<i>Komuni:</i>	Newtropenia bid-deni	Panċitopenija	Newtropenia 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-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
<i>Komuni ħafna:</i>	Anoressija	Deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit, ipokalimja	Nuqqas ta' aptit
<i>Komuni:</i>	Deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit, ipokalimja		Deidrazzjoni
<i>Mhux komuni:</i>	Ipofosfatemija, żamma tal-fluwidu, ipoalbuminemja, polidipsja, ipergličemja, ipokalcimja, ipogličemja, iponatremja		
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindrome ta' lisi tat-tumur ¹		
Disturbi psikjatriċi			
<i>Komuni ħafna:</i>		Dipressjoni, insomnja	
<i>Komuni:</i>	Dipressjoni, insomnja, ansjetà	Ansjetà	Insomnja
<i>Mhux komuni:</i>	Irrekwitezza		
Disturbi fis-sistema nervuża			
<i>Komuni ħafna:</i>	Newropatija periferali, newropatija, ipoestesija, parasteżja	Newropatija periferali, sturdament, uġiġħ ta' ras, disgewżja	Newropatija periferali
<i>Komuni:</i>	Newropatija sensorja periferali, sturdament, newropatija tal-moviment tad-dirghajn u s-saqajn, atassja, uġiġħ ta' ras, disturb tas-sensi, nħas tqil, disgewżja		Sturdament, uġiġħ ta' ras, disgewżja,
<i>Mhux komuni:</i>	Polinewropatija, assenza ta' riflessi, sinkope, sturdament li jiddependi mill-pożizzjoni, diskinesja, hyporeflexia, newralgija, uġiġħ newropatiku, roghda, ma tibqax thoss normali	Paralisi tas-VII nerv	
<i>Mhux magħruf:</i>	Palsi multipli tan-nervituri tal-kranju ¹		
Disturbi fl-ghajnejn			
<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 čar, vista mhix normali, irritazzjoni fl-ghajnejn, uġiġħ fl-ghajnejn, konġuntivite, disturb tal-vista, ħakk fl-ghajnejn, 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>	Żanżin fil-widnejn, uġiġħ fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb			
<i>Komuni:</i>	Arritmija, takikardija, takikardija supraventrikulari	Insuffičjenza kongestiva tal-qalb, takikardija	
<i>Rari:</i>	Waqfien kardijaku, insuffičjenza kongestiva tal-qalb, disfuzjoni ventrikulari fuq ix-xellug, imblokk atrioventrikulari ¹ , bradikardija		
Disturbi vaskulari			
<i>Komuni:</i>	Pressjoni għolja, limfoedema, fwawar, fwawar bis-shana	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni baxxa, pressjoni tad-demm taqa' meta wieħed iqu bilwieqfa, kesha periferali	Fwawar	Fwawar
<i>Rari:</i>	Tromboži		
Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali			
<i>Komuni ħafna:</i>		Qtuġħ ta' nifs, tinfaraġ, sogħla	Qtuġħ ta' nifs
<i>Komuni:</i>	Pulmonite interstizjali ² , qtuġħ ta' nifs, tinfaraġ, uġiġħ faringolarinġejali, sogħla, rinite, tnixxija żejda mill-imnieħer	Pulmonite, kongestjoni nażali	Emoptisi, tinfaraġ, sogħla
<i>Mhux komuni:</i>	Emboli pulmonari, tromboemboliżmu pulmonari, hruġ ta' likwidu mill-plewra, qtuġħ ta' nifs bl-istrapazz, kongestjoni tas-sinus, tnaqqis fil-hsejjes tan-nifs, sogħla bil-katarru, rinite allergika, tinhanaq, kongestjoni nażali, nixfa nażali, tħarħir	Gerżuma xotta, nixfa nażali	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, uġiġħ addominali, uġiġħ fin-naħha ta' fuq tal-addome	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza
<i>Komuni:</i>	Mard tar-rifluss gastroesofagali, dispepsja, uġiġħ addominali, nefħha tal-addome, uġiġħ fin-naħha ta' fuq tal-addome, ipoestesija orali	Ostruzzjoni intestinali, kolite, stomatite, halq xott	Stomatite, dispepsja, problemi biex tibla', uġiġħ addominali

<i>Mhux komuni:</i>	Emorragija tar-rektum, problemi biex tibla', gass, glossodinja, ħalq xott, uġiġħ tal-ħanek, ippurgar mahlul, esofagiġe, uġiġħ fin-naħha t'isfel tal-addome, ulċeri fil-ħalq, uġiġħ fil-ħalq		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
<i>Komuni:</i>		Kolangite	Iperbilirubinemija
<i>Mhux komuni:</i>	Epatomegalija		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
<i>Komuni hafna:</i>	Alopecja, raxx	Alopecja, raxx	Alopecja, raxx
<i>Komuni:</i>	Hakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer, eritema, tibdil fil-kulur/pigmentazzjoni tad-dwiefer, il-ġilda tiskura, onikolisi, tibdil fid-dwiefer	Hakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer	Hakk, disturbi fid-dwiefer
<i>Mhux komuni:</i>	Reazzjoni tas-sensittivitā għad-dawl, urtikarja, uġiġħ fil-ġilda, hakk generalizzat, raxx pruritiku, disturbi fil-ġilda, disturbi tal-pigmentazzjoni, iperidrosi, onikomadesi, raxx bil-ħmura, , raxx generalizzat, dermatite, għaraq matul il-lejl, raxx makulopapulari, vitiligo, ipotrikosi, sensittivitā fil-baži tad-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, raxx makulari, raxx papulari, leżjonijiet fil-ġilda, wiċċi minfuħ		Il-ġilda titqaxxar, dermatite allergika, urtikarja
<i>Rari hafna:</i>	Sindrome ta' Stevens-Johnson ¹ , nekrolisi epidermali tossika ¹		
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindromu tal-eritrodisasteżja palmari-plantari ^{1,4} , skleroderma tal-ġilda ¹		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
<i>Komuni hafna:</i>	Artralgja, mijalgja	Artralgja, mijalgja, uġiġħ fl-estremitajiet	Artralgja, mijalgja
<i>Komuni:</i>	Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremitajiet, uġiġħ fl-ġħadam, bughawwieg fil-muskoli, uġiġħ fir-riglejn jew fid-dirghajn	Dghufija fil-muskoli, uġiġħ fl-ġħadam	Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremitajiet, uġiġħ muskoloskeletaliku
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġħ fil-qafas tas-sider, dghufija fil-muskoli, uġiġħ fl-ġħonq, uġiġħ bejn il-koxxa u ż-żaqqa, spażmi tal-muskoli, uġiġħ muskoloskeletaliku, uġiġħ fil-ġenb tal-ġisem, skumdità fir-riglejn jew fid-dirghajn, dghufija fil-muskoli		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
<i>Komuni:</i>		Insuffiċjenza akuta fil-kliewi	

<i>Mhux komuni:</i>	Demm fl-awrina, uġiġħ u diffikultà biex tagħmel l-awrina, pollakjurja, 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>	Uġiġħ fis-sider		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
<i>Komuni hafna:</i>	Għeja kbira, telqa, deni	Għeja kbira, telqa, deni, edema periferali, tertir ta' bard	Għeja kbira, telqa, deni, edema periferali
<i>Komuni:</i>	Thossok ma tiflaħx, letargija, dgħufija, edema periferali, infjammazzjoni tal-mukożha, uġiġħ, tkexkix ta' bard, edema, nuqqas ta' effiċjenza fix-xogħol, uġiġħ fil-qafas tas-sider, mard jixbah l-influwenza, deni qawwi	Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni	Deni, uġiġħ 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-mukożha, ħruġ tal-mediciċina mis-sit tal-infużjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-infużjoni, raxx fis-sit tal-infużjoni
<i>Rari:</i>	Hruġ tal-mediciċina tal-infużjoni 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-ġħadd 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-krejatinina 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-krejatinina fid-demm, żieda tal-glucose fid-demm, żieda tal-phosphorus fid-demm, tnaqqis ta' potassium fid-demm, żieda fil-bilirubina		
Koriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
<i>Mhux komuni:</i>	Kontużjoni		
<i>Rari:</i>	Fenomenu tar-recall tar-radjazzjoni; pulmonite tar-radjazzjoni		

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

² Il-frekwenza ta' pulmonite hija kkalkulata abbaži ta' *data* miġbura f'daqqa minn 1,310 pazjent fi provi kliniči li rċivew

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Din it-taqṣima 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 ġimġhat fl-istudju kliniku importanti ħafna ta' faži III (monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel).

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'421 pazjent b'kanċer metastatiku tal-frixa li ġew ikkurate 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 nghatat fi Ĝranet 1, 8 u 15 ta' kull čiklu ta' 28 ġurnata) u f'402 pazjenti kkurati b'monoterapija ta' gemcitabine li kienu qed jirċievu kura sistemika inizjali għal adenokarċinoma 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 čiklu ta' 21 jum flimkien ma' carboplatin mogħti f'Jum 1 ta' kull čiklu) fil-prova klinika ta' faži III ikkontrollata li fiha l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin). Tossiċità għal taxane irrapportata 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' analiżi ta' kejl ripetut, 3 mill-4 sottoskali (newropatija periferali, uġiġi tal-idejn/saqajn, u smiġi) kien favur nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u carboplatin ($p \leq 0.002$). Għas-sottoskala l-ohra (edema), ma kien hemm l-ebda differenza fil-partijiet tal-istudju dwar il-kura.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

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

Sepsis kienet irrapportata b'rata ta' 5% f'pazjenti, bi jew mingħajr newtopenija, li rċivew nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine waqt it-twettiq ta' prova dwar adenokarċinoma tal-frixa. Mit-22 każ ta' sepsis rrappurtat f'pazjenit 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 bhala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jitlagħlu d-deni (irrispettivament mill-ghadd tan-newtropili), ibda t-trattament b'antibiotici ta' firxa wiesgħa. Għal newtopenija bid-deni, waqqaf Pazenir u gemcitabine sakemm jgħaddi d-deni u ANC ≥ 1500 ċellula/mm³, imbagħad erga' ibda t-trattament b'livelli ta' doża mnaqqsa (ara sejjoni 4.2).

Disturbi tad-demm 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 ematologika notevoli (irrapportata f'79% tal-pazjenti) u kienet riversibbli fi żmien qasir u skont id-doża; il-lewkopenja kienet irrapportata 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 tipprovd i-l-frekwenza u s-severità tal-anormalitajiet ematologici osservati fil-laboratorju

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

Tabella 7: Anormalitajiet ematoloġiči 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 rrappurtati 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% rispettivament).

Disturbi fis-sistema nervuża

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider B'mod ġeneralisti, 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-ħin medjan ghall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 kienet ta' 140 ġurnata. Il-ħin medjan għat-titjib b'mill-inqas grad 1 kien ta' 21 ġurnata, u l-ħin medjan biex titjeb minn newropatija ta' Grad 3 għal Grad 0 jew 1 kien ta' 29 ġurnata. Mill-pazjenti li kellhom il-kura interrotta minħabba newropatija periferali, 44% (31/70 pazjent) kienu kapaċi jkomplu b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel b'doża mnaqqsa. L-ebda pazjent ikkurat b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine ma kelli newropatija periferali ta' Grad 4.

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

Għal pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar ikkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel u carboplatin, il-medjan taż-żmien ghall-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-ghajnejn

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

Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali

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

Pulmonite għiet irrappurtata f'rata ta' 4% bl-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' gemcitabine. Mis-17-il każ ta' pulmonite rrappurtati 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 etjologija 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-kancер metastatiku tas-sider
Kien hemm nawsja f'29% tal-pazjenti u dijarea f'25% tal-pazjenti.

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

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

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kancер metastatiku tas-sider
Kien hemm artralgħa fi 32% tal-pazjenti li kien fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel, u kienet severa f'6% tal-każijiet. Il-majalġa seħħet f'24% tal-pazjenti li kien 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 ġimħa.

Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel-kancер metastatiku tas-sider
Astena/għeja kbira kien rrappurtati f'40% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudju kkonsista minn 106 pazjenti, li 104 minnhom kienu pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 6 xħur 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 kien newtropenija, anemija, lewkopenja u deni. Reazzjonijiet avversi serji rrapportati f'aktar minn 2 pazjenti kien deni, u ġiġi 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 suspectati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspectati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspectata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendix 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-trażżeen tal-mudullun, l-mukożite u n-newropatijsa periferali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastici, alkalojdi 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 tfixkel 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 cellulari mitotici. Flimkien ma' dan, paclitaxel jikkawża sfilati jew "qatet" anormali ta' mikrotubuli tul iċ-ċiklu kollu taċ-ċellula, kif ukoll *asters* multipli ta' mikrotubuli waqt il-mitosi.

Pazenir fih nanopartiċelli b'daqs ta' madwar 130 nm, magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, fejn paclitaxel ikun preżenti fi stat mhux ikkristallizzat, amorfu. Meta jingħata ġol-vina, in-nanopartiċelli jinfirdu malajr f'kumplessi ta' paclitaxel marbut mal-albumina li jistgħu jinhallu, b'daqs 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 tiffacilita t-trasport ta' paclitaxel minn naħha ghall-oħra taċ-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 fiziż-żona tat-tumur minħabba l-proteina li teħel mal-albumina *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine* (SPARC).

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tas-sider

Data minn 106 pazjent li nġabret minn żewġ studji ta' fergha waħda *open-label* u minn 454 pazjent mhux magħżula li kienu ttrattati fi studju komparattiv ta' Faži III, hija disponibbi biex issostni l-użu ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel f'kanċer metastatiku tas-sider. Din l-informazzjoni hi ppreżentata hawn taħt.

Studji ta' fergha wahda open-label

Fi studju wieħed, nanopartiċelli 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-tien 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 sterojdi jew appogġi ippjanat ta' G-CSF minn qabel. Iċ-ċikli nghataw f'intervalli ta' 3 ġimħat. 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 xħur (175 mg/m²; CI ta' 95%: 4.6-6.2 xħur) u 6.1 xħur (300 mg/m²; CI ta' 95%: 4.2-9.8 xħur).

Studju każwali komparattiv

Din il-prova klinikab'hafna centri saret f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, li kienu ttrattati kull 3 ġimħat b'paclitaxel waħdu, bħala paclitaxel ibbażat fuq is-solvent 175 mg/m² mogħti bħala infużjoni ta' 3 sīghat bi premedikazzjoni biex tiġi evitata s-sensittività eċċessiva (N = 225), jew bħala nanopartiċelli 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 kinu x-hadu kimoterapija fil-passat; 27% kienu x-hadu l-kimoterapija biss bħala trattament addizzjonali, 40% f'ambjent ta' metastasi biss, u 19% kemm f'ambjent ta' metastasi kif ukoll bħala trattament addizzjonali. Disgħha u ħamsin fil-mija rċivew il-prodott medicinali li kien qed ikun studjat bħala terapija tat-tieni għażla jew iktar. Sebgħa 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 jircievu > terapija tal-ewwel għażla, huma mniż-żla hawn taħt.

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

Varjablli 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 ghall-progressjoni tal-marda [CI ta' 95%] (ġimħat)</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%] (ġimħat)</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%] (ġimħat)</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 Kliniku: 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 wieħed 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 minħabba tosсиċità kumulattiva ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel wara > 6 korsijiet ta' trattament ma kienx evalwat u għadu mhux magħruf.

Adenokarċinoma tal-frixa

Studju multiċentru, multinazzjonali, u open-label, li fih il-partcipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fi 861 pazjent biex jiġi pparagunat nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine ma' monoterapija b'gemcitabine bhala t-trattament primarju f'pazjenti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa. Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ingħataw lill-pazjenti (N = 431) bhala infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' 30-40 minuta b'doża ta' 125 mg/m² segwit minn gemcitabine bhala infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' 30-40 minuta b'doża ta' 1000 mg/m² mogħti ja' f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ciklu ta' 28-ġurnata. 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 tosсиċità inaċċettabbli. Mill-431 pazjent b'adenokarċinoma 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 kardjovaksulari għoli, li kellhom fil-passat mard tal-arterji periferali u/jew ta' disturbi fit-tessut konnettiv u/jew mard interstizjali tal-pulmun, ġew eskluži mill-istudju.

Il-pazjenti rċivew 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 irċivew trattament ta' 6 xhur jew aktar. Ghall-popolazzjoni ttrattata, il-medjan tal-intensità tad-doża relativa 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 relativa ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kienet ta' 81%. Irriżulta medjan oħħla 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 aħħari tal-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza globali (OS). Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons globali (ORR), it-tnejn evalwati minn evalwazzjoni radjoloġika indipendent, centralizzata, u blinded bl-użu ta' linji gwida ta' RECIST (Verżjoni 1.0).

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

	Nanopartiċelli 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 mingħajr Progressjoni		
Mewt jew progressjoni, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medjan ta' Sopravivenza mingħajr 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 parpjali, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19.1, 27.2	5.0, 10.1
p _{A+G/pg} (95% CI)	3.19 (2.178, 4.662)	
valur-P (chi-square test)	<0.0001	

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

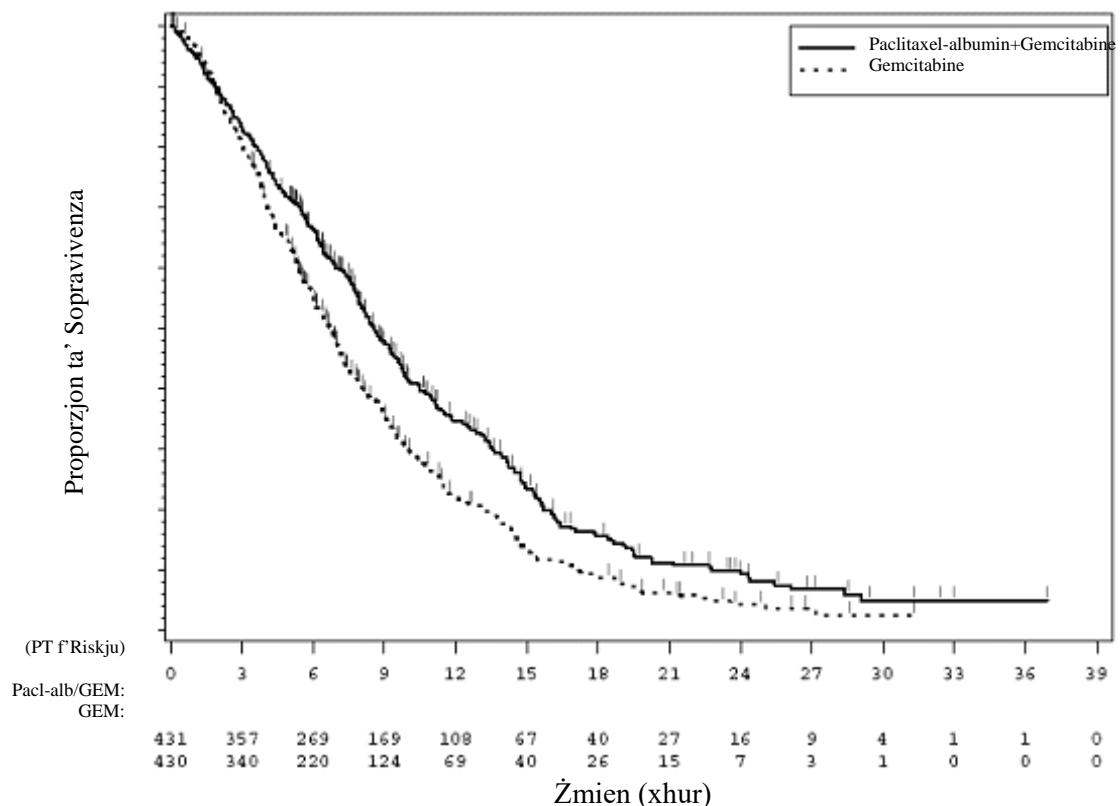
^a mudell stratifikat ta' Cox tal-proporzjon ta' periklu

^b test log-rank stratifikat, stratifikat skont ir-reġjun 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'nanopartiċelli 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 trattata)



L-effetti tat-trattament fuq l-OS iffavoriet il-parti tal-istudju dwar nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/gemcitabine fil-maġgoranza 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-dijanjos, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied, il-preżenza ta' karċinomatozi peritoneali, proċedura Whipple fil-passat, il-preżenza ta' stent fil-marrara fil-linja baži, il-preżenza ta' metastasi fil-pulmun, u numru ta' postijiet metastatiki). F'pazjenti ta' ≥ 75 sena fil-partijiet tal-istudju dwar nanopartiċelli 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 baži 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'nopartiċelli 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-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, *open-label*, fuq 1,052 pazjent li qatt ma rċivew kimoterapija fil-passat, b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fi Stadju IIIb/IV. L-istudju qabbel nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel flimkien ma' carboplatin kontra paclitaxel ibbażat fuq is-solvent flimkien ma' carboplatin bhala trattament primarju f'pazjenti b'kanċer avvanzat 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'newropatijsa ta' Grad ≥ 2 li kienet teżisti minn qabel jew b'fatturi ta' riskju mediku serji li kienu jinvolvu kwalunkwe mis-sistemi tal-organi maġġuri gew esklużi. Nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ingħata lill-pazjenti ($N = 521$) bhala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta b'doża ta' 100 mg/m^2 f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ciklu ta' 21 jum mingħajr l-ebda

premedikazzjoni ta' sterojdi u mingħajr profilassi bil-fattur li jistimula l-kolonji tal-granuloċi. B'bidu immedjatament wara t-tmiem tal-għoti ta' nanoparticelli 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 sīgħat bi premedikazzjoni standard, immedjatament segwit minn carboplatin mogħti ġol-vina b'AUC = 6 mg•min/mL. Kull prodott medicinali ngħatat 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' tossiċċità inaċċettabbli. Il-pazjenti rċivew medjan ta' 6 ċikli ta' trattament fiż-żewġ partijiet tal-istudju.

II-punt aħħari primarja tal-effikaċċja kien ir-rata tar-rispons globali, definit bħala l-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons shiħ oggettiv ikkonfermat jew rispons parpjali bbażat fuq evalwazzjoni radjulogika indipendenti, centrali, *blinded*, bl-użu ta' RECIST (Verżjoni 1.0). Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin kellhom rata oħla 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'nanoparticelli 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 żgħar ta' istologija 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'istologija 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 żgħar li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Parametru ta' Effikaċċja	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (100 mg/m ² /ġimgħa) + carboplatin (N = 521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m ²) kull 3 ġimħat + carboplatin (N = 531)
Rata ta' Rispons Globali (evalwazzjoni indipendenti)		
Rispons shiħ jew rispons parpjali 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' 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 Il-valur p hu bbażat fuq test chi-square.

Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza ħielsa 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' inferorità twettqet għal PFS u OS, b'margni ta' nuqqas ta' inferorità speċifikata minn qabel ta' 15%. Il-kriterju ta' nuqqas ta' inferorità gie 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 hiesa mill-progressjoni u sopravivenza globali fi prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Parametru ta' Effikaċja	Nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (100 mg/m ² /ġimħat) + carboplatin (N = 521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m ² kull 3 ġimħat) + carboplatin (N = 531)
Sopravivenza hiesa mill-Progressjoni (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 _{AT} (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 _{AT} (CI ta' 95.1%)		0.922 (0.797, 1.066)

CI = intervall ta' kufidenza; HR_{AT} = proporzjon ta' periklu ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; pA/pr = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

^a Skont il-konsiderazzjonijiet metodoloġiči tal-EMA ghall-punt aħħari PFS, osservazzjonijiet neqsin jew il-bidu ta' terapija ġidha 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' Faži 1/2, multiċentriku, open-label, ta' sejbien tad-doża biex jivvaluta s-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja preliminari ta' nanopartiċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kull ġimħa fil-pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattarji inkluda total ta' 106 pazjenti li kellhom ≥ 6 xhur sa ≤ 24 sena.

Il-parti ta' Faži 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 čiklu ta' 28 jum.

Il-parti ta' Faži 2 tal-istudju rregistrat 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 rabdomiosarkoma, rikorrenti jew refrattarji għall-evalwazzjoni ta' attivită kontra t-tumur vvalutata mir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate). Mit-42 pazjent, pazjent 1 kelleu 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 čikli bl-MTD. Mill-41 pazjent elegibbi għall-evalwazzjoni tal-effikaċja fl-istadju 1, pazjent 1 fil-grupp tar-rabdomiosarkoma (N=14) kelleu rispons parżjali (PR partial response) ikkonfermat li rriżulta f'ORR ta' 7.1% (95% CI: 0.2, 33.9). Ma ġie kkonfermat l-ebda rispons shiħ (CR, complete response) jew PR fil-grupp ta' sarkoma ta' Ewing (N=13) jew fil-grupp tan-newroblastoma (N=14). L-ebda waħda mill-fergħat tal-istudju ma kompliet fl-istadju 2 minħabba li ma ġiex issodisfat ir-rekwizit definit mill-protokoll ta' ≥ 2 pazjenti li jkollhom rispons ikkonfermat.

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Fi studju f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati, il-karatteristiċi farmakokinetici ta' paclitaxel wara li nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel ingħataw fil-vina b'rata ta' 260 mg/m² fuq perjodu ta' 30 minuta, tqabblu ma dawk wara l-ghoti ta' 175 mg/m² ta' injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, mogħtija fuq perjodu ta' 3 sīgħat. Ibbażat fuq analizi PK mhux kompartimentali, it-tnejħiha ta' paclitaxel mill-plażma b'noparticelli 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 oħla (53%). Ma kien hemm l-ebda differenzi fil-*half-lives* terminali.

Fi studju b'doži ripetuti fuq 12-il pazjent li ngħataw nanoparticelli 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-ghoti ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel lil pazjenti b'tumuri solidi, paclitaxel jiġi distribwit b'mod konsistenti ġoċ-ċelluli tad-demm u l-plażma u jeħel ħafna mal-proteini tal-plażma (94%).

L-irbit mal-proteina ta' paclitaxel wara l-ghoti ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel kien evalwat permezz ta' ultrafiltrazzjoni fi studju ta' paragun fil-pazjent. Il-porzjon ta' paclitaxel hieles kien oħla b'mod sinifikanti b'noparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel (6.2%) milli bi paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (2.3%). Dan irriżulta f'espożizzjoni li kienet oħla b'mod sinifikanti għal paclitaxel mhux imwaħħal b'noparticelli 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 jinqabbdx 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'konċentrazzjoni jiet 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 analizi 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' nanoparticelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel b'doża ta' 260 mg/m², il-valur medju ta' tnejħiha 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 tnejħiha estensiva mhux mill-

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

Fil-medda klinika tad-doža ta' 80 sa 300 mg/m², it-tneħħija medja ta' paclitaxel mill-plaźma tvarja minn 13 sa 30 L/siegha/m², u l-medja tal-half-life terminali tvarja minn 13 sa 27 siegha.

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-analizi kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n = 130), u b'indeboliment tal-fwied li kien ježisti minn qabel, ħafif (n = 8), moderat (n = 7), jew sever (n = 5) (skont il-kriterja tal-NCI Organ Dysfunction Working Group). Ir-riżultati juru li indeboliment ħafif 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 żieda 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 pozittiva mal-albumina tas-serum.

Immuḍellar farmakokinetiku/farmakodinamiku jindika li m'hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-funzjoni tal-fwied (kif indikat mil-livell ta' albumina fil-linja baži jew ta' bilirubina totali) u newtropenija wara li tiġi aġġustata għall-esponent 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 sejjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (n = 65), u indeboliment tal-kliewi li kien ježisti minn qabel, ħafif (n = 61), moderat (n = 23), jew sever (n = 1) (skont l-abbozz tal-kriterji gwida tal-FDA 2010). Indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina ta' ≥ 30 sa < 90 ml/min) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq ir-rata massima ta' eliminazzjoni u l-esponent 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-aħħar stadju.

Anzjani

Analizi 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 tinfuwenza b'mod sinifikanti r-rata massima ta' eliminazzjoni u l-esponent 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 jkunu iktar suxxettibbi għall-iżvilupp ta' newtropenija matul l-ewwel ciklu ta' trattament, għalkemm l-esponent għal paclitaxel fil-plaźma mhuwiex affettwat mill-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' paclitaxel wara 30 minuta ta' għoti ġol-vini f'livelli tad-doža ta' 120 mg/m² sa 270 mg/m² ġiet determinata f'64 pazjent (sentejn sa 18-il sena) f'Faži 1 ta' studju ta' Faži 1/2 f'tumuri solidi pedjatriċi rikorrenti jew refrattorji. Wara żieda fid-dožagg minn 120 għal 270 mg/m², l-AUC_(0-inf) u s-C_{max} medji ta' paclitaxel varjaw minn 8,867 sa 14,361 ng*siegha/ml u minn 3,488 sa 8,078 ng/ml, rispettivament.

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

fil-livell tad-doža ta' 270 mg/m^2 . Fl-MTD ta' 240 mg/m^2 , is-CL medja kienet 19.1 L/siegha u l-half-life terminali medja kienet 13.5 sighat.

F'pazjenti tfal u adolexxenti, l-esponiment għal paclitaxel żidied b'dožagg ogħla u l-esponiment għall-mediċina kull ġimġha kien ogħla minn f'pazjenti adulti.

Fatturi intrinsiċi oħrajn

Analizijiet farmakokinetici tal-popolazzjoni għal nanopartċelli 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 karċinoġeniku ta' paclitaxel ma kienx studjat. Madankollu, ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, paclitaxel hu sustanza potenzjalment karċinoġenika u ġenotossika f'doži kliniči, ibbażat fuq il-mekkaniżmu farmakodinamiku tal-azzjoni tiegħu. Intwera li paclitaxel kien klastoġeniku *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 mutaġeniċità fit-test ta' Ames jew fl-assaqġġ 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-doža terapewtika fil-bniedem, paclitaxel kien assoċjat ma' fertilità baxxa meta ngli kienu inqas mid-doža terapewtika fil-bniedem, paclita u tossiċità tal-fetu fil-firien. Studji fuq l-annimali b'nanopartċelli ta' albumina tas-serum uman-paclitaxel urew effetti tossici mhux riversibbli fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel f'livelli ta' espożizzjoni klinikament rilevanti.

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu gew imneħħija fil-ħalib ta' firien li jkunu qed ireddgħi tiegħu gew immol-vini ta' paclitaxel radjutikkettat lil firien f'jiem 9 sa 10 wara t-twelid, il-konċentrazzjonijiet ma' radjuattivit-twelid, il-konċentrazzjonijietol-vini ta-ħalib b'mod parallel mal konid, il-konċentrazzjonijietol

6. TAGħrif 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

Kunjetti mhux miftuħha

3 snin

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-kunjett

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

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

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjetti mhux miftuħha

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-kontenit fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. La l-ifriżar u lanqas it-tqeħġid fil-frigg ma għandhom effett ħażin fuq l-istabbiltà tal-prodott.

Dispersjoni rikostitwita

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott medicinali, ara sejjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

Kunjett ta' 50 ml (ħġieġ ta' tip 1) b'tapp (lastku tal-butyl), b'sigill fuqu (aluminju), li fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartiċelli mwaħħla 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 medicinali čitotossiku kontra l-kanċer u, bħalma jiġri b'sustanzi medicinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Pazenir. L-užu ta' ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettiv hu rakkomandat. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immeddatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk il-mediċina tmiss ma' membrani mukuži, il-membrani għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Pazenir għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn impjegati li jkunu mħarrġa kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi čitotossiċi. Impjegati li jkunu ħarġu tqal m'għandhomx jippreparaw/jagħtu Pazenir.

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 medicinali. Jekk tillimita l-infuzjoni ta' Pazenir għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni.

Ir-rikostituzzjoni u l-ġhoti tal-prodott

Pazenir huwa fornut bħala trab lajofilizzat sterili li għandu jkun rikostitwit qabel l-užu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartiċelli mwaħħla mal-albumina.

Bl-užu 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' Pazenir fuq perjodu minimu ta' minuta.

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

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

Galadarba 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 tifforma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, id-dispersjoni trid toqghod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha tkun qisha ġħalib u omogenja, 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' taħbi 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 ghall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont xieraq ta' Pażenir rikostitwit għandu jkun injettat go borża ghall-għoti 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 Pażenir, jista' jwassal ghall-formazzjoni ta' ħjut ta' proteini. Agħti Pażenir billi tuża sett tal-infuzjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm innehhi l-ħjut u ma jibdilx il-kwalitatiet fiziċċi jew kimiċċi tal-prodott rikostitwit.

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

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

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

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħiġiet 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/18/1317/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 6 ta' Mejju 2019

Data tal-aħħar tiġid: 5 ta' Jannar 2024

10. DATA TA' REVIŽJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali 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-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi 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 medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristici 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 medicinali huma mniżzla 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 MEDIĆINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Агентија Европа għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u rriskju jew minħabba 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 MEDIĆINALI

Pazenir 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infuzjoni
paclitaxel

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

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

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Eċcipjenti: Soluzzjoni tal-albumina umana (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-DL-tryptophan)
Fih is-sodium, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Trab għal dispersjoni għall-infuzjoni

Kunjett wieħed

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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEÇJALI TA' KIF JINHAŽEN

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

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEÇJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligġijet 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 ĜENERALI 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 MEDIĆINALI

Pazenir 5 mg/ml trab għal dispersjoni ghall-infuzjoni

paclitaxel

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

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bhala nanopartiċelli mwaħħla mal-albumina. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Eċcipjenti: Soluzzjoni ta' albumina umana (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-DL-tryptophan).

Fih is-sodium, ara fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Trab għal dispersjoni ghall-infuzjoni.

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu għal gol-vini

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-liggi 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 ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Pazenir 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infuzjoni

paclitaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina 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-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'ghandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex 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 taħżeen Pazenir
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Pazenir u għalxiex jintuża

X'inhu Pazenir

Pazenir fi, bħala s-sustanza attiva tiegħu, paclitaxel imwahħħal mal-albumina tal-proteina umana, fil-forma ta' partiċelli żgħar ħafna magħrufa bħala nanoparticelli. Paclitaxel jappartieni għal grupp ta' mediċini msejha “taxanes” li jintużaw għat-trattament tal-kanċer.

- Paclitaxel hi l-parti tal-mediċina li taffettwa l-kanċer, taħdem billi twaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jiddividu – dan ifisser li jmutu.
- Albumina hi l-parti tal-mediċina li tgħin lil paclitaxel jinhall fid-demm u jgħaddi minn ġol-ħitan tal-vini/arterji għal got-tumur. Dan ifisser li mhumiex meħtieġa kimiċi oħra li jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja. Effetti sekondarji bħal dawn isehħu ħafna 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 jissejjah kanċer “metastatiku” tas-sider).
- Pazenir jintuża f'kanċer metastatiku tas-sider meta mill-inqas terapija waħda oħra tkun ġiet ippruvata iżda ma tkunx hadmet u inti ma tkunx adattata għal trattamenti li jkun fihom grupp ta' mediċini msejħa “anthracyclines”.
- Persuni b'kanċer metastatiku fis-sider li rċivew paclitaxel imwahħħal mal-albumina tal-proteina umana meta terapija oħra ma tkunx irnexx, kienu iktar probabbli li jkollhom tnaqqis fid-daq tat-tumur, u għex aktar min-nies li kellhom terapija alternattiva.

Kansuni b'kanċer

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

Kanċer tal-pulmun

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Pazenir

Tużax Pazenir

- jekk inti allerġiku (tbat minn sensittivitā eċċessiva) għal paclitaxel jew għal xi sustanza oħra ta' Pazenir (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- jekk qed treddha';
- jekk għandek għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm (għadd tan-newtropili fil-linjal baži ta' < 1,500 ċellula/mm³ - it-tabib tiegħek ser jagħtk parir dwar dan).

Twissijiet u prekawzjonijiet

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 tingħata trattament b'Pazenir, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq iwaqqaf it-trattament jew inaqqas id-doża:

- jekk ikollok xi tbenġil mhux normali, hruġ ta' demm, jew sinjali ta' infezzjonijiet bħal uġiġ fil-griżmejn jew deni;
- jekk ikollok tmewwit, tnemnim, sensazzjonijiet ta' tingiż, sensittivitā għall-mess, jew dgħjufija fil-muskoli;
- jekk ikollok problemi tan-nifs, bħal qtugħi ta' nifs jew sogħla xotta.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Pazenir

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew ħad dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tikseb mingħajr riċetta, inklużi mediċini li ġejjin mill-ħnejnej. 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.

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

- mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet (i.e. antibiotiči bħal erythromycin, rifampicin, ecc.; staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ma tkunx cert/a jekk il-mediċina li qed tieħu hix antibiotiku), u dan jinkludi mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tistabbilizza l-burdata tiegħek, li xi kultant jisseqju 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-demm (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 msejħa clopidogrel użata biex tipprevjeni l-emboli tad-demm.

Tqala, treddiġ h u fertilità

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

Nisa li jista' jkollok it-tfal, għandhom jużaw kontraċeżżjoni effettiva matul u sa xahar wara li jirċievu trattament b'Pazenir.

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

Pazjenti rgiel huma avžati biex jużaw kontraċeżżjoni effettiva u biex jevitaw li jnisslu tfal waqt u sa sitt xħur wara t-trattament, u għandhom jieħdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament, minħabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minħabba t-terapija b'Pazenir.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi persuni jistgħu jħossuhom għajjen jew storduti wara li jingħataw Pazenir. Jekk dan jiġi lilek, m'għandekx issuq jew tuża xi ghoddha 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-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 mg, jiġifieri essenzjalment ‘hiex mis-sodium’.

3. Kif għandek tuża Pazenir

Pazenir ser jingħatalekk minn tabib jew infermiera fil-vina permezz ta' dripp għal ġol-vina. Id-doża li tircievi 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/m^2 tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perjodu ta' 30 minuta. Id-doaas-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/m^2 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 ġimħat (fl-1 ġurnata ta' ciklu ta' 21 ġurnata).

Għal trattament ta' kanrattamentiku ta-frixa, Pazenir jingirtamentiku t 1, 8 u 15 ta' kull 15 tati' trattament ta' 28-ġurnata b'gemcitabine li jinga-frixa, ull tliPazenir.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediciċina oħra, din il-mediciċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

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

- Telf ta' xagħar (il-maġgoranza tal-każijiet ta' telf ta' xagħar seħħew f'inqas minn xahar wara l-bidu ta' paclitaxel. Meta jseħħ, it-telf ta' xagħar ikun notevoli (iktar minn 50%) fil-maġgoranza tal-pazjenti)
- Raxx
- Tnaqqis anormali fin-numru ta' tipi ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrophili, limfoċiti jew lewkoċiti) fid-demm
- Defiċjenza ta' ċelluli homor tad-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm
- Effett fuq nervituri periferali (uġiġi, tmewwit, tnemnim jew telf tas-sens tal-mess)
- Uġiġi f'xi ġog jew ġogi
- Uġiġi fil-muskoli
- Dardir, dijarea, stitkezza, uġiġi fil-ħalq, telf ta' aptit
- Rimettar
- Dgħjufija u għeja, deni
- Deidratazzjoni, disturb fit-togħma, telf tal-piż
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demm
- Depressjoni, problemi ta' rqad
- Uġiġi ta' ras
- Tertir ta' bard
- Diffikultà biex tieħu n-nifs
- Sturdament
- Nefha ta' tessuti mukuži u rotob
- Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Uġiġi fl-estremitajiet
- Sogħla
- Uġiġi ta' żaqq
- Tinfaraġ

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

- Hakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer
- Infezzjoni, deni bi tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrophili) fid-demm, fwawar, tbajja' bojod fil-ħalq, infezzjoni severa fid-demm tiegħek li tista' tkun ikkawżata minn tnaqqis taċ-ċelluli bojod tad-demm
- Tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli kollha tad-demm
- Uġiġi fis-sider jew fil-gerzuma
- Indigestjoni, skonfort fiż-żaqq
- Imnieher misdud
- Uġiġi fid-dahar, uġiġi fl-ġhadam
- Nuqqas ta' koordinazzjoni fil-muskoli jew diffikultà biex taqra, żieda jew tnaqqis fid-dmugħ, telf tax-xagħar tal-ġħajnejn
- Bdil fir-rata jew fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb
- Tnaqqis jew żieda fil-pressjoni tad-demm
- Hmura jew nefha fil-post fejn il-labtra tkun dħlet 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

- Žieda fil-bilirubina fid-demm
- Tisghol id-demm
- Halq xott, diffikultà biex tibla'
- Dgħjufija fil-muskoli
- Vista mċajpra

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

- Žieda fil-piż, žieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, žieda fiz-zokkor fid-demm, žieda ta' phosphorus fid-demm
- Tnaqqis jew nuqqas ta' riflessi, movimenti involontarji, uġiġi tul xi nerv, tintilef minn sensik, sturdament meta tqum bilwieqfa, roghda, paralisi fin-nerv tal-wiċċ
- Ghajnejn irritati, uġiġi fl-ġħajnejn, għajnejn ħomor, ġakk fl-ġħajnejn, vista doppja, tnaqqis fil-vista, jew tara dwal bħal leħha ta' berqa, vista mċajpra minħabba nefha fir-retina (edima makulari čistoje)
- Ugiġi fil-widnejn, żarżir f'widnejk
- Sogħla bil-bili, taqta' nifsek meta timxi jew titla' t-taraġ, imnieħer li jnixxi, jew imnieħer xott, tnaqqis fil-ħoss meta tieħu n-nifs, ilma fil-pulmun, telf tal-vuċi, emboli tad-demm fil-pulmun, geržuma xotta
- Gass, weġġħat fl-istonku, uġiġi jew selha fil-ħanek, hrug ta' demm mir-rektum
- Tweġġa' meta tagħmel l-awrina, tagħmel l-awrina ta' spiss, demm fl-awrina, ma tkunx tista' iżżomm l-awrina
- Ugiġi fid-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, id-dwiefer jaqgħu, horriqija, ugiġi fil-ġilda, il-ġilda tiħmar minħabba d-dawl tax-xemx, bidla fil-kulur tal-ġilda, žieda fl-ġħaraq, għaraq bil-lejl, żoni bojod fuq il-ġilda, feriti, wiċċi minfuħ
- Nuqqas ta' phosphorus fid-demm, akkumulazzjoni ta' fluwidi, livell baxx ta' albumina fid-demm, thosso aktar bil-ġħatx, nuqqas ta' kalċju fid-demm, nuqqas ta' zokkor fid-demm, nuqqas ta' sodium fid-demm
- Ugiġi u nefha fl-imnieħer, infezzjonijiet tal-ġilda, infezzjoni minħabba l-pajp tal-kateter
- Tbengil
- Ugiġi fis-sit tat-tumur, mewt tat-tumur
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demm meta tqum bilwieqfa, kesħa f'idejk u f'saqajk
- Diffikultà biex timxi, nefha
- Reazzjoni allergika
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied, žieda fid-daqs tal-fwied
- Ugiġi fis-sider
- Irrikwetezza
- Tbajja' żgħar ta' demm fil-ġilda minħabba emboli tad-demm
- Kondizzjoni li tinvolvi distruzzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demm u insuffičjenza akuta tal-kliewi

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

- Reazzjoni tal-ġilda għal xi sustanza oħra jew infjammazzjoni fil-pulmun wara r-radjazzjoni
- Embolu tad-demm
- Taħbit tal-polz bil-mod ħafna, attakk tal-qalb
- Tnixxija tal-medċina 'l barra mill-vina
- Disturb tas-sistema tal-konduzzjoni elettrika tal-qalb (imblokk atrijoventrikulari)

L-effetti sekondarji **rari hafna** jistgħu jaffettaw 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 tittieħed 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fultett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediciċina.

5. Kif taħżeen Pazenir

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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-kontenit 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 frigg (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 sīghat f'temperatura ta' 15°C-25°C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pazenir

Is-sustanza attiva hi paclitaxel.

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

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

Is-sustanza mhux attiva l-oħra hi l-albumina umana (li fiha sodium caprylate u l-N-acetyl-DL-tryptophan), ara sezzjoni 2 “Pazenir fih sodium”.

Kif jidher Pazenir u l-kontenut tal-pakkett

Pazenir huwa trab abjad jagħti fl-isfar għal dispersjoni għall-infużjoni. Pazenir huwa disponibbli f'kunjetti tal-ħgieg li fihom 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanoparticelli mwaħħla 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-Germanja

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-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

France
Teva Santé
Tel: +33 155917800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

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

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <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

Prekawzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ghot

Paclitaxel hu prodott mediċinali čitotossiku kontra l-kanċer u, bħalma jiġri b'sustanzi mediċinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Pazenir. Għandhom jintużaw ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettiv. Jekk id-dispersjoni ta' Pazenir tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatamente u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk Pazenir imiss ma' membrani mukuži, il-membrani għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Pazenir għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn impiegati li jkunu mharrġa kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi čitotossiċi. Impiegati li jkunu ħarġu tqal m'għandhomx jippreparaw/jagħtu Pazenir.

Minħabba l-possibbiltà ta' ħruġ tal-mediċina tal-infużjoni mill-vina, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infużjoni għal xi infiltrazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-ghoti tal-prodott mediċinali. Jekk tillimita l-infużjoni 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 taħt is-superviżjoni 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 nanopartiċelli mwaħħla mal-albumina. Dispersjoni rikostitwita ta' Pazenir tingħata ġol-vini bl-użu ta' sett tal-infuzjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm.

Rikostituzzjoni ta' 100 mg:

Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' soluzzjoni ghall-infuzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għandhom ikunu injettati bil-mod fil-kunġiet ta' 100 mg ta' Pazenir 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.

Galadarba dan isir, il-kunġiet għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jiġi żgurat li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunġiet 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 tifforma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, id-dispersjoni trid toqqhod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

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

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

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 ghall-formazzjoni ta' ħjut ta' proteini. Aġħi Pazenir billi tuża sett tal-infuzjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm innehhi l-ħjut u ma jibdilx il-kwalitajiet fiziċċi jew kimiċi tal-prodott rikostitwita.

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

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni jew settijiet tal-ghoti, īelsa 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 ghall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride biex jiġi żgurat l-ghoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligjiet lokali.

Stabbiltà

Kunjetti mhux miftuha ta' Pazenir huma stabbli sad-data indikata fuq il-pakkett meta l-kunġiet jibqa' fil-kartuna ta' barra biex tipproteġi mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas it-tqegħid fil-frigg m'għandhom effett hażin fuq l-istabbiltà tal-prodott. Dan il-prodott medicinali 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 originali, 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 sīgħat f'temperatura ta' 15°C-25°C.