

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pazenir 5 mg/ml prášok na infúziu disperziu.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúziu disperziu.

Rekonštituovaná disperzia má pH 6 - 7,5 a osmolalitu 300 - 360 mOsm/kg.

Prášok je biely až žltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia Pazenikom je indikovaná na liečbu metastatického karcinómu prsníka u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala prvá línia liečby metastatického ochorenia a u ktorých nie je indikovaná štandardná terapia s obsahom antracyklínu (pozri časť 4.4).

Pazenir v kombinácii s gemcitabínom je indikovaný v prvej línii liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu u dospelých pacientov.

Pazenir v kombinácii s karboplatinou je indikovaný v prvej línii liečby nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potenciálne kuratívny chirurgický zákrok a/alebo radiačnú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pazenir sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok. Liek nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

Dávkovanie

Karcinóm prsníka

Odporúčaná dávka Pazeniru je 260 mg/m² podávaná intravenózne po dobu 30 minút každé 3 týždne.

Úpravy dávky počas liečby karcinómu prsníka

Pacientom, u ktorých sa vyskytne závažná neutropénia (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ po dobu jedného týždňa alebo dlhšie) alebo závažná senzorická neuropatia počas liečby Pazenikom, sa má dávka pre nasledujúce cykly znížiť na 220 mg/m². Po opätovnom výskyte závažnej neutropénie alebo závažnej senzorickej neuropatie sa má ďalšia dávka znížiť na 180 mg/m². Pazenir sa nemá podávať, kým sa počet neutrofilov nevráti na > 1 500 buniek/mm³. Pri senzorickej neuropatii 3. stupňa sa liečba pozastaví dovtedy, kým sa neupraví na 1. alebo 2. stupeň, a pre všetky následné cykly sa pokračuje v podávaní zníženej dávky.

Adenokarcinóm pankreasu

Odporúčaná dávka Pazeniru v kombinácii s gemcitabínom je 125 mg/m² podávaná intravenózne po dobu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. Odporúčaná dávka súbežne podávaného gemcitabínu je 1 000 mg/m² podávaná intravenózne po dobu 30 minút ihneď po ukončení podania Pazeniru v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Úpravy dávky počas liečby adenokarcinómu pankreasu

Tabuľka 1: Úrovně znižovania dávky u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Úroveň dávky	Dávka Pazeniru (mg/m ²)	Dávka gemcitabínu (mg/m ²)
Plná dávka	125	1 000
1. úroveň zníženia dávky	100	800
2. úroveň zníženia dávky	75	600
Ak sa vyžaduje ďalšie zníženie dávky	Ukončíte liečbu	Ukončíte liečbu

Tabuľka 2: Úpravy dávkovania pri neutropénii a/alebo trombocytopénii na začiatku cyklu alebo počas cyklu u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Deň cyklu	Počet ANC (buniek/mm ³)		Počet trombocytov (buniek/mm ³)	Dávka Pazeniru	Dávka gemcitabínu
1. deň	< 1 500	ALEBO	< 100 000	Odložte podávanie dávky do obnovenia počtu buniek	
8. deň	≥ 500 ale < 1000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky 8. deň podané bez zmeny:					
15. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky z 8. dňa o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky podané 8. deň znížené:					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Podajte rovnaké dávky ako 8. deň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky z 8. dňa o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
Day 15: Ak neboli dávky 8. deň podané:					

Deň cyklu	Počet ANC (buniek/mm ³)		Počet trombocytov (buniek/mm ³)	Dávka Pazeniru	Dávka gemcitabínu
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 1 úroveň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 2 úrovne	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	

Skratky: ANC=absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count)

Tabuľka 3: Úpravy dávkovania z dôvodu iných nežiaducich účinkov u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Nežiaduci účinok	Dávka Pazeniru	Dávka gemcitabínu
Febrilná neutropénia: 3. alebo 4. stupeň	Pozastavte podávanie dávok dovtedy, kým horúčka neustúpi a ANC nebude ≥ 1 500; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími ako boli podané ^a .	
Periférna neuropatia: 3. alebo 4. stupeň	Nepodávajte dávku dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkou o 1 úroveň nižšou ako bola podaná ^a .	Podajte rovnakú dávku
Kožná toxicita: 2. alebo 3. stupeň	Znížte dávky o 1 úroveň nižšie ako boli podané ^a ; ak nežiaduci účinok pretrváva, ukončíte liečbu	
Gastrointestinálna toxicita: mukozitída 3. Stupňa alebo hnačka	Nepodávajte dávky dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími ako boli podané ^a .	

^a Pozri tabuľku 1 pre úrovne znižovania dávky

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Odporúčaná dávka Pazeniru je 100 mg/m² podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka karboplatiny je AUC = 6 mg•min/ml iba v 1. deň každého 21-dňového cyklu, podaná ihneď po ukončení podávania Pazeniru.

Úprava dávky počas liečby nemalobunkového karcinómu pľúc

Pazenir sa nemá podávať v 1. deň cyklu pokiaľ nie je absolútny počet neutrofilov (ANC) ≥ 1 500 buniek/mm³ a počet trombocytov ≥ 100 000 buniek/mm³. Pre každú nasledujúcu týždennú dávku Pazeniru musia mať pacienti ANC ≥ 500 buniek/mm³ a trombocyty > 50 000 buniek/mm³ alebo sa má odložiť podávanie dávky do obnovenia počtu buniek. Keď sa počty buniek obnovia, znovu začnete dávkovanie v nasledujúci týždeň podľa kritérií uvedených v tabuľke 4. Znížte nasledujúcu dávku iba vtedy, ak sú splnené kritériá v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Zníženie dávky z dôvodu hematologických toxicít u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc

Hematologická toxicita	Výskyt	Dávka Pazeniru (mg/m ²) ¹	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Nadir ANC < 500/mm ³ s neutropenickou horúčkou > 38 °C ALEBO Odložte podávanie ďalšieho cyklu z dôvodu pretrvávajúcej neutropénie ² (Nadir ANC < 1 500/mm ³) ALEBO Nadir ANC < 500/mm ³ počas > 1 týždňa	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončíte liečbu	
Nadir trombocyty < 50 000/mm ³	prvý	75	4,5
	druhý	Ukončíte liečbu	

¹1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku Pazeniru a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku Pazeniru; V nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.

²Maximálne 7 dní po určenom dátume 1. dávky ďalšieho cyklu.

Pre kožnú toxicitu 2. alebo 3. stupňa, hnačku 3. stupňa, alebo mukozitídu 3. stupňa prerušte liečbu, až kým sa toxicita neupraví na ≤ 1. stupeň, potom znovu obnovte liečbu podľa pokynov uvedených v tabuľke 5. Pre periférnu neuropatiu ≥ 3. stupňa prerušte liečbu, až kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň. Liečba môže byť znovu obnovená na najbližšiu nižšiu úroveň dávky v nasledujúcich cykloch podľa pokynov uvedených v tabuľke 5. Pre akúkoľvek ďalšiu nehematologickú toxicitu 3. alebo 4. stupňa, prerušte liečbu, až kým sa toxicita neupraví na ≤ 2. stupeň, potom znovu obnovte liečbu podľa pokynov uvedených v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Zníženie dávky z dôvodu nehematologických toxicít u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc

Nehematologická toxicita	Výskyt	Dávka Pazeniru (mg/m ²) ¹	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
2. alebo 3. stupeň kožnej toxicity 3. stupeň hnačky 3. stupeň mukozitídy ≥ 3. stupeň periférnej neuropatie Akákoľvek iná nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončíte liečbu	
4. stupeň kožnej toxicity, hnačky, alebo mukozitídy	prvý	Ukončíte liečbu	

¹1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku Pazeniru a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku Pazeniru; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.

Osobitné populácie

Poškodenie pečene

U pacientov s miernym poškodením pečene (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x ULN a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ 10 x ULN) nie je potrebná úprava dávky, bez ohľadu na indikáciu. Lieči sa rovnakými dávkami ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka a u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc so stredne závažným až závažným poškodením pečene (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) je odporúčané zníženie dávky o 20 %. Znížená dávka môže byť zvýšená až na dávku rovnakú ako pre pacientov s normálnou funkciou pečene, ak pacient toleruje liečbu po dobu aspoň dvoch cyklov (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažné až závažné poškodenie pečene, nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporúčanie na dávkovanie (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s celkovým bilirubínom $> 5 \times \text{ULN}$ alebo AST $> 10 \times \text{ULN}$ nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporúčanie na dávkovanie, bez ohľadu na indikáciu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie obličiek

Úprava začiatkovej dávky Pazeniru nie je potrebná u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu ≥ 30 až < 90 ml/min). U pacientov so závažným poškodením obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek nie sú dostupné dostatočné údaje o odporúčaní na zmeny dávkovania Pazeniru (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Pre pacientov vo veku 65 rokov a viac sa neodporúča žiadne ďalšie znižovanie dávkovania, okrem zmien odporúčaných pre všetkých pacientov.

Z 229 pacientov v randomizovanej štúdii, ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii pri liečbe karcinómu prsníka, malo 13 % minimálne 65 rokov a < 2 % pacientov malo 75 rokov a viac. Neobjavili sa žiadne toxicity, ktoré by sa vyskytovali oveľa častejšie u pacientov vo veku minimálne 65 rokov, ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu. Avšak následná analýza 981 pacientov, ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii na liečbu metastatického karcinómu prsníka, z ktorých 15 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 2 % boli vo veku ≥ 75 rokov, ukázala vyšší výskyt epistaxy, hnačky, dehydratácie, únavy a periférneho edému u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

V randomizovanej štúdii bolo zo 421 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom, 41 % bolo vo veku 65 rokov a viac a 10 % bolo vo veku 75 rokov a viac. U pacientov vo veku 75 rokov a viac, ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby (pozri časť 4.4). Pacienti s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a viac sa majú starostlivo vyšetriť predtým, ako sa zvažuje ich liečba (pozri časť 4.4).

Z 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v randomizovanej štúdii, ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s karboplatinou, malo 31 % 65 rokov alebo viac a 3,5 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Prípady myelosupresie, periférnej neuropatie a artralgie boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s použitím nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/karboplatiny u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými solídnymi tumormi naznačuje, že pacienti vo veku ≥ 65 rokov môžu byť náchylnejší k rozvoju neutropénie počas prvého liečebného cyklu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do menej ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Použitie nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu metastatického karcinómu prsníka, adenokarcinómu pankreasu alebo nemalobunkového karcinómu pľúc.

Spôsob podávania

Pazenir je určený na intravenózne použitie. Podajte rekonštituovanú disperziu Pazeniru intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 μm filter. Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť

intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Pacienti s východiskovým počtom neutrofilov $< 1\,500$ buniek/mm³.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pazenir obsahuje paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín, ktorá môže mať podstatne odlišné farmakologické vlastnosti v porovnaní s inými formami paklitaxelu (pozri časti 5.1 a 5.2). Liek nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

Precitlivenosť

Hlásený bol zriedkavý výskyt závažných reakcií precitlivenosti, vrátane veľmi zriedkavých prípadov anafylaktických reakcií so smrteľným koncom. Ak sa vyskytne reakcia z precitlivenosti, liek sa má okamžite vysadiť, má sa začať symptomatická liečba a pacientovi sa nemá znovu podať paklitaxel.

Hematológia

Pri liečbe nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu často dochádza k potlačeniu krvotvorby v kostnej dreni (najmä k neutropénii). Neutropénia je toxicita závislá od dávky a obmedzujúca dávku. Počas liečby Pazenirou sa má vykonávať časté monitorovanie krvného obrazu. Pacienti nemajú pokračovať v liečbe následnými cyklami Pazeniru, kým sa hladina neutrofilov nevráti na $> 1\,500$ buniek/mm³ a kým sa trombocyty nevrátia na $> 100\,000$ buniek/mm³ (pozri časť 4.2).

Neuropatia

Pri liečbe nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu sa často vyskytuje senzorická neuropatia, hoci vývoj závažných príznakov je menej častý. Výskyt senzorickej neuropatie 1. a 2. stupňa si zvyčajne nevyžaduje zníženie dávky. Ak sa pri podávaní Pazeniru v monoterapii vyvinie senzorická neuropatia 3. stupňa, liečba sa má pozastaviť dovtedy, kým sa nezlepší na 1. alebo 2. stupeň a pre všetky nasledujúce cykly Pazeniru sa odporúča zníženie dávky (pozri časť 4.2). Ak sa vyvinie periférna neuropatia 3. alebo vyššieho stupňa pri podávaní Pazeniru v kombinácii s gemcitabínom, pozastavte podávanie Pazeniru a pokračujte v liečbe gemcitabínom v rovnakej dávke. Keď sa periférna neuropatia zlepši na stupeň 0 alebo 1, pokračujte v podávaní Pazeniru v zníženej dávke (pozri časť 4.2). V prípade kombinovaného použitia Pazeniru s karboplatinou, keď sa vyvinie periférna neuropatia 3. stupňa alebo vyššia, sa má liečba prerušiť, až kým sa neuropatia nezlepší na 0. alebo 1. stupeň, a má nasledovať zníženie dávky pre všetky nasledujúce cykly Pazeniru a karboplatiny (pozri časť 4.2).

Sepsa

Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým boli podávané nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žľových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie Pazeniru a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet neutrofilov dosiahne $\geq 1\,500$ buniek/mm³, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Pneumonitída

Pneumonitída sa objavila u 1 % pacientov, keď sa nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu podávali v monoterapii a u 4 % pacientov, keď sa nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu podávali v kombinácii s gemcitabínom. Všetci pacienti majú byť pozorne

sledovaní ohľadne prejavov a príznakov pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba Pazenírom a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

Poškodenie pečene

Keďže toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená pri poškodení pečene, má sa Pazenir pacientom s poškodením pečene podávať s opatrnosťou. Pacienti s poškodením pečene môžu mať zvýšené riziko toxicity, najmä kvôli myelosupresii, a títo pacienti sa majú pozorne monitorovať, či sa u nich nevyvíja ťažká myelosupresia.

Pazenir nie je odporúčaný u pacientov, ktorí majú celkový bilirubín $> 5 \times \text{ULN}$ alebo AST $> 10 \times \text{ULN}$. Okrem toho, Pazenir nie je odporúčaný u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažné až závažné poškodenie pečene (celkový bilirubín $> 1,5 \times \text{ULN}$ a AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (pozri časť 5.2).

Kardiotoxicita

U jedincov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu sa pozorovali zriedkavé prípady kongestívneho srdcového zlyhania a dysfunkcie ľavej komory. Väčšina jedincov bola predtým vystavená kardiotoxickým liekom, ako sú antracyklíny, alebo mali srdcové ochorenia v anamnéze. Preto majú lekári u pacientov dostávajúcich Pazenir dôsledne monitorovať výskyt srdcových príhod.

Metastázy v centrálnom nervovom systéme

Účinnosť a bezpečnosť nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu u pacientov s metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) nebola stanovená. Metastázy v CNS zvyčajne nie sú dobre kontrolované systémovou chemoterapiou.

Gastrointestinálne príznaky

Ak pacienti po podaní Pazeniru cítia nevoľnosť, vracajú alebo majú hnačku, možno ich liečiť bežne používanými antiemetikami a konstipáčnymi látkami.

Poruchy oka

U pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu bol hlásený cystoidný makulárny edém (CMO, cystoid macular oedema). Pacienti s poruchou zraku sa musia podrobiť bezodkladnému a kompletnému oftalmologickému vyšetreniu. V prípade, že je diagnostikovaný CMO, liečba Pazenírom sa má ukončiť a má sa začať príslušná liečba (pozri časť 4.8).

Pacienti vo veku 75 rokov a starší

Nepreukázal sa prínos liečby nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom v porovnaní s monoterapiou gemcitabínom pre pacientov vo veku 75 rokov a starších. U pacientov vo vyššom veku (≥ 75 rokov), ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby, vrátane hematologických toxicít, periférnej neuropatie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie. U pacientov s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a starších sa má starostlivo zhodnotiť ich schopnosť tolerovať Pazenir v kombinácii s gemcitabínom, so zameraním pozornosti na stav výkonnosti, komorbiditu a zvýšené riziko infekcií (pozri časti 4.2 a 4.8).

Iné

Hoci sú k dispozícii len obmedzené údaje, nepreukázal sa žiadny jasný prospech s ohľadom na predĺženie celkového prežívania u pacientov s adenokarcinómom pankreasu s normálnymi hodnotami CA 19-9 pred začiatkom liečby nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu a gemcitabínom (pozri časť 5.1).

Erlotinib sa nemá podávať súbežne s Pazenírom a gemcitabínom (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus paklitaxelu je čiastočne katalyzovaný izoenzýmami cytochrómu P450, CYP2C8 a CYP3A4 (pozri časť 5.2). Preto pri chýbajúcich farmakokinetických štúdiách liekových interakcií, je pri podávaní paklitaxelu súbežne s liekmi, ktoré sú známe ako inhibítory buď CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká, erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidín, ritonavir, saquinavir, indinavir a nelfinavir) potrebná opatrnosť z dôvodu možného zvýšenia toxicity paklitaxelu spôsobeného vyššou expozíciou paklitaxelu. Podávanie paklitaxelu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že indukujú buď CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín) sa neodporúča, pretože účinnosť by mohla byť znížená kvôli nižšej expozícii paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabín nezdediajú rovnakú metabolickú cestu. Klírens paklitaxelu primárne určuje metabolizmus sprostredkovaný CYP2C8 a CYP3A4, potom nasleduje exkrécia žľachou, zatiaľ čo gemcitabín je deaktivovaný cytidín-deaminázou a potom nasleduje exkrécia močom. Farmakokinetické interakcie medzi Pazenirom a gemcitabínom neboli u ľudí hodnotené.

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná s nanočasticami paklitaxelu-lidského sérového albumínu a karboplatinou u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Neboli zistené žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi nanočasticami paklitaxelu-lidského sérového albumínu a karboplatinou.

Pazenir je indikovaný v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka, v kombinácii s gemcitabínom na liečbu adenokarcinómu pankreasu alebo v kombinácii s karboplatinou na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (pozri časť 4.1). Pazenir sa nemá používať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a minimálne šesť mesiacov po poslednej dávke Pazeniru. Mužským pacientom s partnerkami vo fertilnom veku sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a zabrániť splodeniu dieťaťa počas liečby Pazenirom a minimálne tri mesiace po poslednej dávke Pazeniru.

Gravidita

Existujú len veľmi obmedzené údaje o používaní paklitaxelu počas gravidity u ľudí. Predpokladá sa, že paklitaxel spôsobuje závažné vrodené defekty, keď sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby Pazenirom previesť tehotenský test. Pazenir sa nemá používať počas gravidity a ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický stav matky nevyžaduje liečbu paklitaxelom.

Dojčenie

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylučovali do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí je Pazenir počas dojčenia kontraindikovaný. Dojčenie musí byť počas liečby ukončené.

Fertilita

Nanočastice paklitaxelu-lidského sérového albumínu spôsobili neplodnosť u samcov potkanov (pozri časť 5.3). Na základe zistení u zvierat sa môže znížiť plodnosť mužov a žien. Mužskí pacienti sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť trvalej neplodnosti spôsobenej

liečbou Pazenírom.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paklitaxel má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Paklitaxel môže spôsobovať nežiaduce reakcie, ako napríklad únavu (veľmi často) a závrat (často), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, keď pociťujú únavu alebo závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie klinicky signifikantné nežiaduce reakcie spojené s podávaním nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu boli neutropénia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia a gastrointestinálne poruchy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 6 sú uvedené nežiaduce účinky spojené s nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii v akejkoľvek dávke pre akúkoľvek indikáciu počas klinických skúšaní (n = 789), s nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom na adenokarcinóm pankreasu z klinického skúšania fázy III (N = 421), s nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s karboplatinou na nemalobunkový karcinóm pľúc z klinického skúšania fázy III (N = 514) a z používania po registrácii lieku.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce účinky hlásené pri podávaní nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu

	Monoterapia (N = 789)	Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)	Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)
Infekcie a nákazy			
<i>Časté:</i>	Infekcia, infekcia močových ciest, folikulitída, infekcia horných dýchacích ciest, kandidóza, sínusitída	Sepsa, pneumónia, orálna kandidóza	Pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest
<i>Menej časté:</i>	Sepsa ¹ , neutropenická sepsa ¹ , pneumónia, orálna kandidóza, nazofaryngitída, celulitída, herpes simplex, vírusová infekcia, herpes zoster, plesňová infekcia, infekcia spojená so zavedením katétra, infekcia v mieste vpichu		Sepsa, orálna kandidóza
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
<i>Menej časté:</i>	Nekróza tumoru, bolesť súvisiaca s metastázami		
Poruchy krvi a lymfatického systému			
<i>Veľmi časté:</i>	Supresia kostnej drene, neutropénia, trombocytopenia, anémia, leukopénia, lymfopénia	Neutropénia, trombocytopenia, anémia	Neutropénia ³ , trombocytopenia ³ , anémia ³ , leukopénia ³
<i>Časté:</i>	Febrilná neutropénia	Pancytopenia	Febrilná neutropénia, lymfopénia

<i>Menej časté:</i>		Trombotická trombocytopenická purpura	Pancytopénia
<i>Zriedkavé:</i>	Pancytopénia		
Poruchy imunitného systému			
<i>Menej časté:</i>	Hypersenzitivita		Hypersensitivita na liečivo, hypersenzitivita
<i>Zriedkavé:</i>	Závažná hypersenzitivita ¹		
Poruchy metabolizmu a výživy			
<i>Veľmi časté:</i>	Anorexia	Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia	Znížená chuť do jedla
<i>Časté:</i>	Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia		Dehydratácia
<i>Menej časté:</i>	Hypofosfatémia, zadržiavanie tekutín, hypoalbuminémia, polydipsia, hyperglykémia, hypokalcémia, hypoglykémia, hyponatriémia		
<i>Neznáme:</i>	Syndróm rozpadu tumoru ¹		
Psychické poruchy			
<i>Veľmi časté:</i>		Depresia, nespavosť	
<i>Časté:</i>	Depresia, nespavosť, úzkosť	Úzkosť	Nespavosť
<i>Menej časté:</i>	Nepokoj		
Poruchy nervového systému			
<i>Veľmi časté:</i>	Periférna neuropatia, neuropatia, hypestézia, parestézia	Periférna neuropatia, závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	Periférna neuropatia
<i>Časté:</i>	Periférna senzorická neuropatia, závrat, periférna motorická neuropatia, ataxia, bolesť hlavy, zmyslové poruchy, somnolencia, dysgeúzia		Závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia
<i>Menej časté:</i>	Polyneuropatia, areflexia, synkopa, posturálny závrat, dyskinéza, hyporeflexia, neuralgia, neuropatická bolesť, tremor, strata zmyslov	Paralýza VII. nervu	
<i>Neznáme:</i>	Viacpočetné ochrnutia hlavových nervov ¹		
Poruchy oka			
<i>Časté:</i>	Rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oči, suchá keratokonjunktivitída, madaróza	Zvýšené slzenie	Rozmazané videnie
<i>Menej časté:</i>	Znížená ostrosť videnia, abnormálne videnie, podráždenie očí, bolesť očí, konjunktivitída, poruchy videnia, svrbenie očí, keratitída	Cystoidný edém makuly	
<i>Zriedkavé:</i>	Cystoidný edém makuly ¹		

Poruchy ucha a labyrintu			
<i>Časté:</i>	Vertigo		
<i>Menej časté:</i>	Tinitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
<i>Časté:</i>	Arytmia, tachykardia, supraventrikulárna tachykardia	Kongestívne srdcové zlyhávanie, tachykardia	
<i>Zriedkavé:</i>	Zástava srdca, kongestívne srdcové zlyhávanie, dysfunkcia ľavej komory, atrioventrikulárna blokáda ¹ , bradykardia		
Poruchy ciev			
<i>Časté:</i>	Hypertenzia, lymfedém, sčervenanie pokožky, návaly horúčavy	Hypotenzia, hypertenzia	Hypotenzia, hypertenzia
<i>Menej časté:</i>	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, periférny chlad	Návaly horúčavy	Návaly horúčavy
<i>Zriedkavé:</i>	Trombóza		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
<i>Veľmi časté:</i>		Dýchavičnosť, epistaxa, kašeľ	Dýchavičnosť
<i>Časté:</i>	Intersticiálna pneumonitída ² , dýchavičnosť, epistaxa, faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, nádcha, výtok z nosa	Pneumonitída, upchanie nosa	Hemoptýza, epistaxa, kašeľ
<i>Menej časté:</i>	Pľúcna embólia, pľúcna tromboembólia, pleurálny výpotok, námahová dýchavičnosť, upchanie dutín, znížené dychové ozvy, produktívny kašeľ, alergická nádcha, chrapt, upchanie nosa, suchý nos, sipot	Sucho v hrdle, suchý nos	Pneumonitída
<i>Neznáme:</i>	Paréza hlasiviek ¹		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
<i>Veľmi časté:</i>	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, stomatitída	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha
<i>Časté:</i>	Gastroezofageálna refluxná choroba, dyspepsia, bolesť brucha, abdominálna distenzia, bolesť hornej časti brucha, orálna hypestézia	Intestinálna obštrukcia, kolitída, stomatitída, sucho v ústach	Stomatitída, dyspepsia, dysfágia, bolesť brucha
<i>Menej časté:</i>	Krvácanie z rekta, dysfágia, plynatosť, glosodýnia, sucho v ústach, bolesť d'asien, riedka stolica, ezofagitída, bolesť v podbrušku, vredy v ústach, bolesť úst		
Poruchy pečene a žlčových ciest			
<i>Časté:</i>		Cholangitída	Hyperbilirubinémia
<i>Menej časté:</i>	Hepatomegália		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			

<i>Veľmi časté:</i>	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov, erytém, pigmentácia/zmena sfarbenia nechtov, hyperpigmentácia kože, onycholýza, zmeny nechtov	Pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov	Pruritus, ochorenie nechtov
<i>Menej časté:</i>	Precitlivenosť na svetlo, urtikária, bolesť kože, generalizovaný pruritus, svrbivá vyrážka, ochorenie kože, porucha pigmentácie, hyperhidróza, onychomadéza, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitída, nočné potenie, makulo-papulárna vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, citlivosť v nechtovom lôžku, diskomfort nechtov, makulárna vyrážka, papulózna vyrážka, kožná lézia, opuch tváre		Kožná exfoliácia, alergická dermatitída, urtikária
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , toxická epidermálna nekrolýza ¹		
<i>Neznáme:</i>	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie ^{1, 4} , skleroderma ¹		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
<i>Veľmi časté:</i>	Artralgia, myalgia	Artralgia, myalgia, bolesť v končatine	Artralgia, myalgia
<i>Časté:</i>	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť v kostiach, svalové kŕče, bolesti končatín	Svalová slabosť, bolesť v kostiach	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, muskuloskeletárna bolesť
<i>Menej časté:</i>	Bolesť hrudnej steny, svalová slabosť, bolesť krku, bolesť v slabínach, svalové kŕče, muskuloskeletárna bolesť, bolesť v boku, nepríjemné pocity v končatinách, svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest			
<i>Časté:</i>		Akútne renálne zlyhanie	
<i>Menej časté:</i>	Hematúria, dyzúria, polakizúria, noktúria, polyúria, močová inkontinencia	Hemolyticko-uremický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
<i>Menej časté:</i>	Bolesť prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
<i>Veľmi časté:</i>	Únava, asténia, pyrexia	Únava, asténia, pyrexia, periférny edém, zimnica	Únava, asténia, periférny edém

<i>Časté:</i>	Malátnosť, letargia, slabosť, periférny edém, zápal slizníc, bolesť, rigory, edém, znížená výkonnosť, bolesť v hrudníku, ochorenie podobné chrípke, hyperpyrexia	Reakcia v mieste podania infúzie	Pyrexia, bolesť na hrudníku
<i>Menej časté:</i>	Nepříjemné pocity v hrudníku, abnormálna chôdza, opuch, reakcia v mieste vpichu		Sliznicový zápal, extravazácia v mieste podania infúzie, zápal v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie
<i>Zriedkavé:</i>	Extravazácia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
<i>Veľmi časté:</i>		Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza	
<i>Časté:</i>	Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, znížený hematokrit, znížený počet červených krviniek, zvýšená telesná teplota, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený kreatinín v krvi	Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
<i>Menej časté:</i>	Zvýšený krvný tlak, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená glukóza v krvi, zvýšený fosfor v krvi, znížený draslík v krvi, zvýšený bilirubín		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
<i>Menej časté:</i>	Kontúzia		
<i>Zriedkavé:</i>	Jav radiačnej pamäti (radiation recall phenomenon), radiačná pneumonitída		

¹ Ako sa zaznamenalo podľa hlásení vychádzajúcich zo sledovaní nanočastíc paklitaxelu-lidského sérového albumínu po uvedení lieku na trh.

² Frekvencia výskytu pneumonitídy sa vypočítala na základe združených údajov od 1310 pacientov z klinických štúdií, ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-lidského sérového albumínu v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka a v ďalších.

³ Na základe laboratórnych hodnotení: maximálny stupeň útlu kostnej drene (liečenej populácie).

⁴ U niektorých pacientov s predchádzajúcou expozíciou kapecitabínu.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Táto časť obsahuje najčastejšie a klinicky relevantné nežiaduce reakcie súvisiace s nanočasticami paklitaxelu-lidského sérového albumínu.

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 229 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli liečení nanočasticami paklitaxelu-lidského sérového albumínu v dávke 260 mg/m² jedenkrát za tri

týžde v pivotnej klinickej štúdií fázy III (nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 421 pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu, ktorí sa liečili nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom (nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v dávke 125 mg/m² v kombinácii s gemcitabínom v dávke 1000 mg/m² podávaných v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu) a u 402 pacientov liečených gemcitabínom v monoterapii ako systémová liečba metastatického adenokarcinómu pankreasu v prvej línii (nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/gemcitabín).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí sa liečili nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s karboplatinou (100 mg/m² nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu sa podávalo na 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu v kombinácii s karboplatinou podávanou na 1. deň každého cyklu) v randomizovanom, kontrolovanom, klinickom skúšaní fázy III (nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/karboplatina). Pacientom hlásená toxicita taxánu bola hodnotená pomocou 4 podstupníc funkčného posudku liečby rakoviny (FACT) taxánového dotazníku. Použitie opakovanej analýzy mier, 3 zo 4 podstupníc (periférna neuropatia, bolesti rúk/nôh a sluch), zvýhodňovalo nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu s karboplatinou ($p \leq 0,002$). Pre inú podstupnicu (edém) nebol žiadny rozdiel v liečebných ramenách.

Infekcie a náказы

Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/gemcitabín

Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým bol v priebehu hodnotenia adenokarcinómu pankreasu podávané nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom. Z 22 prípadov sepsy hlásenej u pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom malo 5 smrteľné následky. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žľčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie Pazeniru a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet neutrofilov dosiahne $\geq 1\,500$ buniek/mm³, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

V prípade metastatického karcinómu prsníka bola najvýznamnejšia pozorovateľná hematologická toxicita neutropénia (hlásená u 79 % pacientov), bola rýchlo reverzibilná a závisela od dávky; leukopénia bola hlásená u 71 % pacientov. Neutropénia 4. stupňa (< 500 buniek/mm³) sa vyskytla u 9 % pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu. Febrilná neutropénia sa vyskytla u štyroch pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu. Anémia (Hb < 10 g/dl) sa pozorovala u 46 % pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu a bola závažná (Hb < 8 g/dl) v troch prípadoch. Lymfopénia sa pozorovala u 45 % pacientov.

Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/gemcitabín

Tabuľka 7 uvádza frekvencie výskytu a závažnosť laboratórne detekovaných hematologických abnormalít u pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom alebo monoterapie gemcitabínom.

Tabuľka 7: Laboratórne detekované hematologické abnormality v štúdiu s adenokarcinómom pankreasu

	Nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu (125 mg/m ²)/ gemcitabín		gemcitabín	
	1.-4. stupeň (%)	3.-4. stupeň (%)	1.-4. stupeň (%)	3.-4. stupeň (%)
Anémia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropénia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopénia ^{b,c}	74	13	70	9

^a V skupine liečenej nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu/gemcitabínom sa hodnotilo 405 pacientov

^b V skupine liečenej gemcitabínom sa hodnotilo 388 pacientov

^c V skupine liečenej nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu /gemcitabínom sa hodnotilo 404 pacientov

Nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu/karboplatina

Anémia a trombocytopénia boli častejšie hlásené v ramene nanočastíc paklitaxelu-ľudského sérového albumínu ako v ramene Taxolu a karboplatiny (54 % v porovnaní s 28 % a 45 % v porovnaní s 27 %, v uvedenom poradí).

Poruchy nervového systému

Nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Frekvencia a závažnosť neurotoxicity u pacientov dostávajúcich nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu bola vo všeobecnosti závislá od dávky. Periférna neuropatia (najmä senzorická neuropatia 1. alebo 2. stupňa) sa pozorovala u 68 % pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu, pričom 10 % malo 3. stupeň a 4. stupeň nemal žiadny pacient.

Nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu/gemcitabín

U pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa periférnej neuropatie 140 dní. Medián času do zlepšenia najmenej o 1 stupeň bol 21 dní a medián času do zlepšenia z periférnej neuropatie 3. stupňa na stupeň 0 alebo 1 bol 29 dní. Z pacientov, u ktorých bola liečba prerušená z dôvodu periférnej neuropatie, bolo 44 % (31 zo 70 pacientov) schopných pokračovať v liečbe nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu v zníženej dávke. U žiadneho pacienta liečeného nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom sa nevyskytla periférna neuropatia 4. stupňa.

Nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu/karboplatina

U pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc liečených nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu a karboplatinou bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie 121 dní a medián času do zlepšenia z 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie na 1. stupeň bol 38 dní. U žiadneho z pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu a karboplatinou sa neprejavila periférna neuropatia 4. stupňa.

Poruchy oka

Počas liečby nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu boli počas sledovania po registrácii lieku zriedkavo hlásené prípady zníženej zrakovkej ostrosti zapríčinennej cystoidným edémom makuly (pozri časť 4.4).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu/gemcitabín

Pneumonitída bola hlásená u 4 % pacientov pri použití nanočastíc paklitaxelu-ľudského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom. Zo 17 prípadov pneumonitídy hlásenej u pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom, boli 2 fatálne. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli príznakom a symptómom pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba Pazenírom a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
U 29 % pacientov sa vyskytla nauzea a u 25 % pacientov hnačka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
Alopécia sa pozorovala u > 80 % pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu. Väčšina prípadov alopécie sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytla alopécia, sa očakáva výrazný úbytok vlasov ≥ 50 %.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
Artralgia sa vyskytla u 32 % pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu a v 6 % prípadov bola závažná. Myalgia sa vyskytla u 24 % pacientov na nanočasticách paklitaxelu-l'udského sérového albumínu a v 7 % prípadov bola závažná. Príznaky boli zvyčajne prechodné, obvykle sa vyskytli tri dni po podaní nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu a vymizli do jedného týždňa.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
Asténia/únava sa hlásili u 40 % pacientov.

Pediatrická populácia

Štúdia pozostávala zo 106 pacientov, z ktorých 104 bolo pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov (pozri časť 5.1). U každého pacienta sa vyskytla najmenej 1 nežiaduca reakcia. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli neutropénia, anémia, leukopénia a pyrexia. Závažnými nežiaducimi reakciami hlásenými u viac ako 2 pacientov boli pyrexia, bolesť chrbta, periférny edém a vracanie. U tohto obmedzeného počtu pediatrických pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu neboli zistené žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti a profil bezpečnosti bol podobný ako v dospeljej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie paklitaxelom nie je známe žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa má pacient pozorne monitorovať. Liečba sa má zamerať na hlavné očakávané toxicity, čo je potlačenie krvotvorby v kostnej dreni, mukozitída a periférna neuropatia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxány, ATC kód: L01CD01

Mechanizmus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulárna látka, ktorá podporuje zoskupenie mikrotubulov z tubulínových dimérov a mikrotubuly stabilizuje tým, že bráni ich depolymerizácii. Dôsledkom tejto stabilizácie je inhibícia normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je nevyhnutná pre vitálne

interfázové a mitotické bunkové funkcie. Okrem toho paklitaxel indukuje abnormálne usporiadanie alebo „zväzky“ mikrotubulov v celom bunkovom cykle a viacpočetné mikrotubulárne astery počas mitózy.

Pazenir obsahuje nanočastice o veľkosti približne 130 nm zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu, v ktorých sa paklitaxel nachádza v nekryštalickom, amorfnom stave. Po intravenóznom podaní sa nanočastice rýchlo disociujú na rozpustné komplexy paklitaxelu viazané na albumín o veľkosti približne 10 nm. Albumín je známy ako sprostredkovateľ endotelovej dutinovej tranšcytózy zložiek plazmy a štúdie *in vitro* preukázali, že prítomnosť albumínu zlepšuje transport paklitaxelu cez endotelové bunky. Existuje hypotéza, že tento zlepšený transendoteliálny dutinový transport je sprostredkovaný albumínovým receptorom gp-60, a že v oblasti tumoru dochádza k zvýšenému nahromadeniu paklitaxelu následkom proteínu viazaného na albumín, tzv. vylučovaný kyslý proteín bohatý na cysteín (*Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine*, SPARC).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

Na podporu používania nanočastíc paklitaxelu-ľudského sérového albumínu pri metastatickom karcinóme prsníka sú k dispozícii údaje od 106 pacientov zhromaždené v dvoch otvorených jednoramenných štúdiách a od 454 pacientov liečených v randomizovanej komparatívnej štúdii fázy III. Tieto informácie sú uvedené nižšie.

Otvorené jednoramenné štúdie

V jednej štúdii sa nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu podávali ako 30-minútová infúzia v dávke 175 mg/m² 43 pacientom s metastatickým karcinómom prsníka. V druhom klinickom skúšaní sa používala dávka 300 mg/m² ako 30 minútová infúzia u 63 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka. Pacienti sa liečili bez premedikácie steroidmi alebo plánovanej podpory G-CSF. Cykly sa podávali v 3-týždňových intervaloch. Miera odpovede u všetkých pacientov bola 39,5 % v jednej štúdii (95 % CI: 24,9 % - 54,2 %) a 47,6 % v druhej štúdii (95 % CI: 35,3 % - 60,0 %). Medián času do progresie ochorenia bol 5,3 mesiaca (175 mg/m²; 95 % CI: 4,6 - 6,2 mesiaca) a 6,1 mesiaca (300 mg/m²; 95 % CI: 4,2 - 9,8 mesiaca).

Randomizovaná komparatívna štúdia

Toto multicentrické klinické skúšanie sa uskutočnilo u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí sa liečili každé 3 týždne paklitaxelom ako jedinou látkou, buď ako paklitaxel na báze rozpúšťadla 175 mg/m², podávaný ako 3-hodinová infúzia s premedikáciou na zabránenie vzniku precitlivenosti (n = 225), alebo ako nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu 260 mg/m², podávaný ako 30-minútová infúzia bez premedikácie (n = 229).

64 % pacientov malo oslabený stav výkonnosti (ECOG 1 alebo 2) pri nástupe do štúdie, 79 % malo viscerálne metastázy a 76 % malo > 3 miesta metastáz. 14 % pacientov nedostávalo predtým chemoterapiu; 27 % dostávalo len podpornú chemoterapiu, 40 % len na liečbu metastáz a 19 % aj na liečbu metastáz a aj ako podpornú liečbu. 59 % dostávalo skúšaný liek ako druhú alebo vyššiu ako druhú líniu liečby. 77 % pacientov už bolo skôr vystavených účinku antracyklínov.

Výsledky miery celkovej odpovede a čas do progresie ochorenia, čas prežívania bez progresie ochorenia a čas prežívania u pacientov, ktorí dostávali > ako liečbu 1. línie, sú uvedené nižšie.

Tabuľka 8: Výsledky miery celkovej odpovede, medián času do progresie ochorenia a čas prežívania bez progresie ochorenia, podľa vyhodnotenia skúšajúceho

Premenná účinnosti	Nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu (260 mg/m ²)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (175 mg/m ²)	p-hodnota
<i>Miera odpovede [95 % CI] (%)</i>			
> liečba 1. línie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Medián času do progresie ochorenia [95 % CI] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Medián prežívania bez progresie ochorenia [95 % CI] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Prežívanie [95 % CI] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Tieto údaje sa zakladajú na správe z klinickej štúdie: CA012-0 dodatok datovaný ako finálny (23. marca 2005)

^a Chi-kvadrát test

^b Log-rank test

U 229 pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu v randomizovanom, kontrolovanom klinickom skúšaní sa hodnotila bezpečnosť. Neurotoxická paklitaxelu sa vyhodnotila prostredníctvom zlepšenia o jeden stupeň u pacientov, ktorí mali periférnu neuropatiu 3. stupňa kedykoľvek v priebehu liečby. Prirodzený priebeh periférnej neuropatie do vyriešenia na východiskový stav sa vzhľadom na kumulatívnu toxicitu nanočastíc paklitaxelu-ľudského sérového albumínu po > 6 cykloch liečby nehodnotil a ostáva neznámy.

Adenokarcinóm pankreasu

Vykonala sa multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, otvorená klinická štúdia u 861 pacientov, ktorá porovnávala liečbu nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu a gemcitabínom voči monoterapii gemcitabínom ako liečba prvej línie u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu. Nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu sa podávali pacientom (n = 431) ako intravenózna infúzia po dobu 30 - 40 minút v dávke 125 mg/m², po ktorej nasledovala intravenózna infúzia gemcitabínu po dobu 30 - 40 minút v dávke 1 000 mg/m², obe podávané v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. V porovnávacom ramene sa podával pacientom (n = 430) gemcitabín v monoterapii v súlade s odporúčanými dávkami a režimom. Liečba sa podávala do času progresie ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. Zo 431 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí boli randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu v kombinácii s gemcitabínom, bola väčšina (93 %) bielej rasy, 4 % boli čiernej rasy a 2 % boli Aziati. 16 % malo stav výkonnosti podľa Karnofského (*Karnofsky performance status*, KPS) 100; 42 % malo KPS 90; 35 % malo KPS 80; 7 % malo KPS 70; a < 1 % pacientov malo KPS pod 70. Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, periférnou arteriálnou chorobou a/alebo ochorením spojivového tkaniva a/alebo intersticiálnym ochorením pľúc v anamnéze boli vylúčení zo štúdie.

Medián trvania liečby pacientov v ramene s nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu a gemcitabínom bol 3,9 mesiaca a v ramene s gemcitabínom to bolo 2,8 mesiaca. 32 % pacientov v ramene s nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu a gemcitabínom podstúpilo 6 alebo viac mesiacov liečby v porovnaní s 15 % pacientov v ramene s gemcitabínom. Pre liečenú populáciu bol medián relatívnej intenzity dávky pre gemcitabín 75 % v ramene s nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu/gemcitabínom a 85 % v ramene s gemcitabínom. Medián relatívnej intenzity dávky nanočastíc paklitaxelu-ľudského sérového albumínu bol 81 %. Vyšší medián kumulatívnej dávky gemcitabínu bol podaný v ramene s nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu/gemcitabínom (11 400 mg/m²) v porovnaní s ramenom s gemcitabínom (9 000 mg/m²).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera celkového prežívania (CP; *overall survival*, OS). Kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bolo prežívanie bez progresie (PBP; *progression-free survival*, PFS) a celková miera odpovede (CMO; *overall response rate*, ORR), obidva sekundárne cieľové ukazovatele boli hodnotené nezávislým, centrálnym, zaslepeným rádiológickým vyšetrením s použitím kritérií RECIST (verzia 1.0).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z randomizovanej štúdie u pacientov s adenokarcinómom pankreasu („intent-to-treat“ populácia - so zámerom liečiť)

	nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu (125 mg/m²)/gemcitabín (N = 431)	gemcitabín (N = 430)
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového prežívania, v mesiacoch (95 % CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Miera prežívania % (95 % CI)		
v 1. roku	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
v 2. roku	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového prežívania (mesiace)	14,8	11,4
Prežívanie bez progresie		
Smrť alebo progresia, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián prežívania bez progresie, v mesiacoch (95 % CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Celková miera odpovede		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/p_G} (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chi-kvadrát test)	< 0.0001	

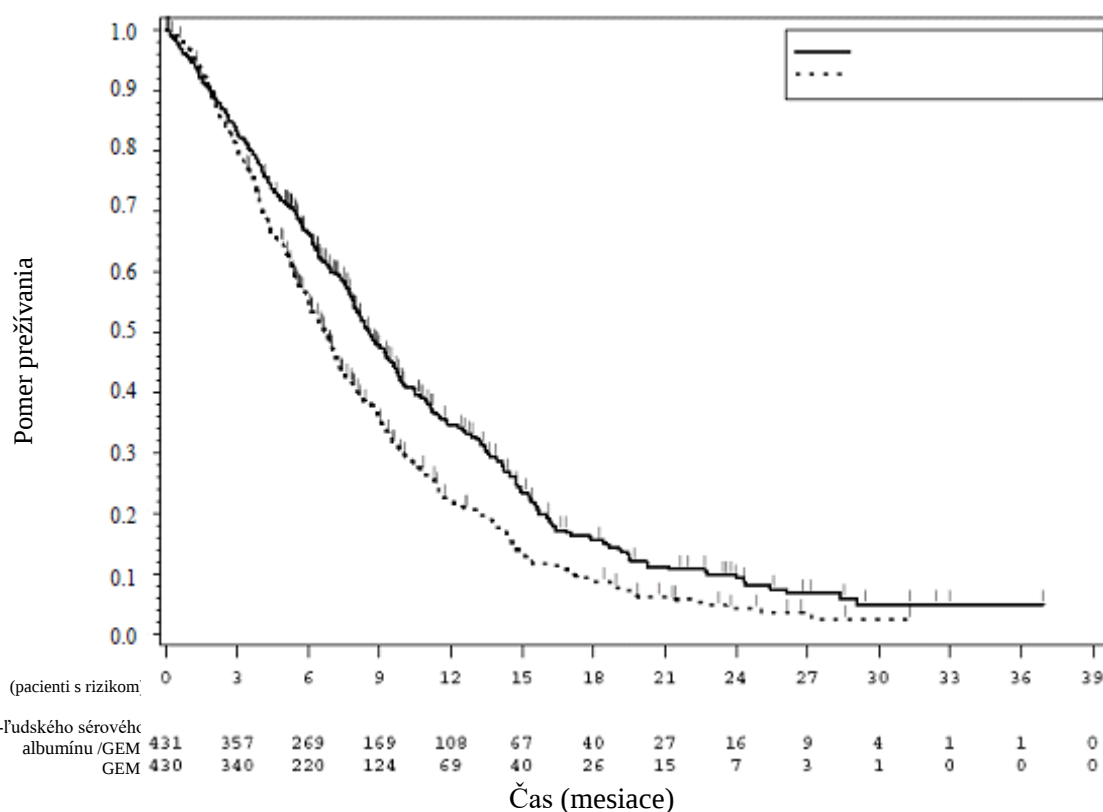
CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval), HR_{A+G/G} = pomer rizika nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu+gemcitabín/gemcitabín, p_{A+G/p_G} = pomer miery odpovedí nanočastice paklitaxelu-ľudského sérového albumínu+gemcitabín/gemcitabín

^a stratifikovaný Coxov model proporčného rizika

^b stratifikovaný log-rank test, stratifikovaný podľa geografických regiónov (Severná Amerika verus ostatné), KPS (70 až 80 verus 90 až 100) a prítomnosťou metastáz v pečeni (áno verus nie).

Zaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní u pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu a gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, so zvýšením mediánu celkového prežívania o 1,8 mesiaca, 28 % celkového zníženia rizika úmrtia, 59 % miery zlepšenia v 1-ročnom prežívaní a 125 % miery zlepšenia v 2-ročnom prežívaní.

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka celkového prežívania („intent-to-treat“ populácia)



Účinky liečby na celkové prežívanie uprednostňujú rameno s nanočasticami paklitaxelu-lidského sérového albumínu a gemcitabínom spomedzi väčšiny preddefinovaných podskupín (vrátane pohlavia, KPS, geografického regiónu, primárneho miesta rakoviny pankreasu, rozsahu nádoru v čase diagnózy (stage), prítomnosti metastáz v pečeni, prítomnosti peritoneálnej karcinomatózy, uskutočnenia Whippleovej operácie, prítomnosti biliárneho stentu na začiatku liečby, prítomnosti metastáz v pľúcach a počtu miest metastáz). U pacientov vo veku ≥ 75 rokov v ramene s nanočasticami paklitaxelu-lidského sérového albumínu a gemcitabínom a v ramene s gemcitabínom bol pomer rizika prežívania 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). U pacientov s normálnymi hodnotami CA 19-9 na začiatku liečby bol pomer rizika prežívania 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

K štatisticky významnému zlepšeniu v prežívaní bez progresie ochorenia došlo u pacientov liečených nanočasticami paklitaxelu-lidského sérového albumínu a gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, a to zvýšením v mediáne prežívania bez progresie o 1,8 mesiaca.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Multicentrická, randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola vykonaná u 1 052 chemoterapiou neliečených pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIIb/IV. Štúdia porovnávala nanočastice paklitaxelu-lidského sérového albumínu v kombinácii s karboplatinou s paklitaxelom na báze rozpúšťadla v kombinácii s karboplatinou v prvej línii liečby u pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Viac ako 99 % pacientov malo stav výkonnosti ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 alebo 1. Pacienti s už existujúcou neuropatiou ≥ 2 . stupňa alebo so závažnými zdravotnými rizikovými faktormi ktoréhokoľvek z hlavných orgánových systémov, boli vylúčení. Nanočastice paklitaxelu-lidského sérového albumínu sa podávali pacientom ($n = 521$) ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v dávke 100 mg/m^2 v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu bez akejkoľvek steroidovej premedikácie a bez profylaxie faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov. Karboplatina sa podávala intravenózne len v 1. deň každého 21-dňového cyklu v dávke $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ ihneď po skončení podávania nanočastíc paklitaxelu-lidského sérového albumínu. Paklitaxel na báze rozpúšťadla sa podával pacientom ($n = 531$) v dávke 200 mg/m^2 formou intravenózneho infúzie po dobu 3 hodín so štandardnou premedikáciou, po ktorej ihneď nasledovala karboplatina intravenóznym podávaním v dávke $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$. Každý liek sa podával v 1. deň každého 21-dňového cyklu. V oboch liečebných ramenách štúdie sa liečba podávala až do progresie alebo rozvoja neprijateľnej toxicity. Pacienti dostávali medián 6 cyklov liečby v oboch ramenách.

štúdie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera celkovej odpovede definovaná ako percento pacientov, ktorí dosiahli objektívne potvrdenú úplnú odpoveď alebo čiastočnú odpoveď na základe nezávislého, centrálného, zaslepeného rádiologického vyšetrenia s použitím kritérií RECIST (verzia 1.0). Pacienti v ramene s nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/karboplatinou mali významne vyššiu mieru celkovej odpovede v porovnaní s pacientmi v kontrolnom ramene: 33 % v porovnaní s 25 %, $p = 0,005$ (tabuľka 10). V miere celkovej odpovede existuje významný rozdiel v ramene s nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/karboplatinou v porovnaní s kontrolným ramenom u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc skvamózneho histologického typu ($n = 450$, 41 % oproti 24 %, $p < 0,001$), avšak tento rozdiel sa nepreniesol do rozdielu v PFS alebo OS. Nebol žiadny rozdiel v ORR medzi liečebnými ramenami u pacientov s neskvamóznou histológiou ($n = 602$, 26 % oproti 25 %, $p = 0,808$).

Tabuľka 10 Miera celkovej odpovede v randomizovanej štúdii nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia).

Parameter účinnosti	Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu (100 mg/m ² /týždeň) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m ² každé 3 týždne) + karboplatina (n = 531)
Miera celkovej odpovede (nezávislý prieskum)		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1 % CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-hodnota ^a	0,005	

CI = interval spoľahlivosti; $HR_{A/T}$ = pomer rizika nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/karboplatina oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatine; p_A/p_T = pomer miery odpovede nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/karboplatina oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatine.

^a P-hodnota je založená na chi-square teste.

Nezaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní bez progresie (podľa zaslepeného rádiologického hodnotenia) ani v celkovom prežívaní medzi oboma liečebnými ramenami. Analýza porovnateľnosti (*non-inferiority*) bola vykonaná pre PFS a OS, s vopred špecifikovanou hranicou porovnateľnosti vo výške 15 %. Kritérium porovnateľnosti spĺňali obe PFS aj OS s hornou hranicou intervalu spoľahlivosti 95 % pre súvisiace pomery rizík, ktoré boli menšie ako 1,176 (tabuľka 11).

Tabuľka 11: Analýzy porovnateľnosti prežívania bez progresie a celkového prežívania v randomizovanej štúdii nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia).

Parameter účinnosti	Nanočastice paklitaxelu- ľudského sérového albumínu (100 mg/m ² /týždeň) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m ² každé 3 týždne) + karboplatina (n = 531)
Prežívanie bez progresie ^a (nezávislý prieskum)		
Smrť alebo progresia, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95 % CI) (mesiace)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95 % CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95 % CI) (mesiace)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)

Parameter účinnosti	Nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu (100 mg/m ² /týždeň) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m ² každé 3 týždne) + karboplatina (n = 531)
HR _{A/T} (95,1 % CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval spoľahlivosti; HR_{A/T} = pomer rizika nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/karboplatina oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatine; p_A/p_T = pomer miery odpovede nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu/karboplatina oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatine.

^a Na EMA metodické úvahy pre PFS koncový bod, chýbajúce pozorovania alebo začatie následnej novej terapie neboli použité pre cenzúru.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť v pediatrickej populácii neboli doteraz stanovené (pozri časť 4.2).

Štúdia ABI-007-PST-001, multicentrická, nezaslepená, dávku zisťujúca štúdia fázy 1/2, zameraná na zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a predbežnej účinnosti nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu, podávaných raz za týždeň pediatrickým pacientom s recidivujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi, zahŕňala spolu 106 pacientov vo veku od ≥ 6 mesiacov do ≤ 24 rokov.

Do časti fázy 1 tejto štúdie bolo zaradených spolu 64 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov a bola stanovená maximálna tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m² podávaná intravenóznou infúziou v priebehu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Do časti fázy 2 bolo podľa Simonovho dvojstupňového dizajnu minimax zaradených spolu 42 pacientov vo veku od 6 mesiacov do 24 rokov s recidivujúcim alebo refraktérnym Ewingovým sarkómom, neuroblastómom alebo rabdomyosarkómom s cieľom vyhodnotiť protinádorovú aktivitu podľa celkovej miery odpovede (CMO). Z týchto 42 pacientov bol 1 pacient vo veku < 2 roky, 27 pacientov bolo vo veku od ≥ 2 do < 12 rokov, 12 pacientov bolo vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov a 2 dospelí pacienti boli vo veku od ≥ 18 do 24 rokov.

Priemerne pacienti užívali 2 cykly liečby s MTD. Spomedzi 41 pacientov spĺňajúcich podmienky pre hodnotenie účinnosti pri 1. štádiu 1 pacient v skupine s rabdomyosarkómom (N = 14) mal potvrdenú čiastočnú odpoveď, čo viedlo k CMO 7,1 % (95 % IS: 0,2; 33,9). Nebola pozorovaná žiadna potvrdená úplná odpoveď ani čiastočná odpoveď v skupine s Ewingovým sarkómom (N = 13) ani v skupine s neuroblastómom (N = 14). Žiadna skupina v rámci štúdie nepokračovala v 2. štádiu, pretože nebola splnená požiadavka definovaná protokolom ≥ 2 pacienti s potvrdenou odpoveďou.

Výsledný medián celkového prežitia vrátane 1-ročného obdobia ďalšieho sledovania bol 32,1 týždňa (95 % CI: 21,4; 72,9), 32,0 týždňa (95 % CI: 12, nestanovené) a 19,6 týždňa (95 % CI: 4, 25,7) v skupine s Ewingovým sarkómom, v skupine s neuroblastómom a v skupine s rabdomyosarkómom v príslušnom poradí.

Celkový profil bezpečnosti nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu u pediatrických pacientov bol v súlade so známym profilom bezpečnosti nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu u dospelých (pozri časť 4.8). Na základe týchto výsledkov sa dospelo k záveru, že nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu ako monoterapia neprejavuje významnú klinickú aktivitu ani prínos pre prežitie, čo si vyžaduje ďalší vývoj v pediatrickej populácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických štúdiách sa stanovili farmakokinetické vlastnosti celkového podaného paklitaxelu po 30 a 180-minútových infúziách nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu pri hladinách dávok 80 až 375 mg/m². Expozícia paklitaxelu (AUC) sa zvyšovala lineárne od 2 653 do 16 736 ng.hod/ml po podaní dávok od 80 do 300 mg/m².

V štúdií s pacientmi s pokročilými solídnymi tumormi sa farmakokinetické parametre paklitaxelu po intravenóznom podaní nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v dávke 260 mg/m² počas 30 minút porovnávali s dávkami 175 mg/m² paklitaxelu na báze rozpúšťadla podávaného infúzne počas 3 hodín. Na základe nekompartmentovej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že plazmatický klírens paklitaxelu v nanočasticach paklitaxelu-l'udského sérového albumínu bol väčší (43 %) ako po infúzii paklitaxelu na báze rozpúšťadla a aj jeho distribučný objem bol vyšší (53 %). V terminálnom polčase neboli žiadne rozdiely.

V štúdií s opakovaným podávaním uskutočnenej na 12 pacientoch, ktorí dostávali nanočastice paklitaxelu-l'udského sérového albumínu intravenózne v dávke 260 mg/m², bola intraindividuálna variabilita hodnôt AUC 19 % (rozsah = 3,21 % - 37,70 %). Pri viacnásobných liečebných cykloch sa nepozoroval žiadny dôkaz kumulácie paklitaxelu.

Distribúcia

Po podaní nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu pacientom so solídnymi tumormi je paklitaxel rovnomerne distribuovaný do krvných buniek a plazmy a je vo vysokej miere viazaný na plazmatické proteíny (94 %).

Množstvo proteínu, na ktorý sa viaže paklitaxel po podaní nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu, bolo vyhodnotené ultrafiltráciou v rámci porovnávacej štúdie pacienta. Frakcia voľného paklitaxelu bola významne vyššia pri nanočasticach paklitaxelu-l'udského sérového albumínu (6,2 %) v porovnaní s paklitaxelom na báze rozpúšťadla (2,3 %). To malo za následok významne vyššiu expozíciu neviazaného paklitaxelu pri nanočasticach paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v porovnaní s paklitaxelom na báze rozpúšťadla, hoci celková expozícia bola porovnateľná. Je to pravdepodobne z dôvodu nezachytenia paklitaxelu v micelách Cremophor EL, ako je to v prípade paklitaxelu na báze rozpúšťadla. Z publikácií v literatúre vyplýva, že *in vitro* štúdie väzby na ľudské proteíny v sére (použitím paklitaxelu v koncentráciách v rozmedzí od 0,1 do 50 µg/ml) naznačujú, že prítomnosť cimetidínu, ranitidínu, dexametazónu ani difenhydramínu neovplyvnila väzbu paklitaxelu na proteíny.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je celkový distribučný objem približne 1 741 l; veľký distribučný objem naznačuje rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu a/alebo väzbu paklitaxelu v tkanivách.

Biotransformácia a eliminácia

Z publikácií v literatúre vyplýva, že *in vitro* štúdie s mikrozómami z ľudskej pečene a rezmi tkaniva ukazujú, že paklitaxel sa metabolizuje primárne na 6 α -hydroxypaklitaxel a na dva menej významné metabolity, 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6 α -3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Vznik týchto hydroxylovaných metabolitov je katalyzovaný prostredníctvom CYP2C8 v prípade 6 α -hydroxypaklitaxelu, CYP3A4 v prípade 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, a oboma typmi izoenzymov CYP2C8 aj CYP3A4 v prípade 6 α -3'-*p*-dihydroxypaklitaxelu.

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka bola po 30-minútovej infúzii nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu v dávke 260 mg/m² priemerná hodnota kumulatívneho vylučovania nezmeneného liečiva močom 4 % z celkovej podanej dávky, menej ako 1 % bolo vylúčené vo forme metabolitov 6 α -hydroxypaklitaxelu a 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, čo naznačuje rozsiahly klírens mimo obličiek. Paklitaxel sa primárne eliminuje metabolizáciou v pečeni a vylučovaním žlčou.

V rozmedzí klinických dávok 80 až 300 mg/m² sa priemerný plazmatický klírens paklitaxelu pohybuje v rozmedzí od 13 do 30 l/h/m² a priemerný terminálny polčas sa pohybuje v rozmedzí od 13 do 27 hodín.

Poškodenie pečene

Vplyv poškodenia pečene na populačné farmakokinetické vlastnosti nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu bol skúmaný u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi. Táto analýza zahŕňala

pacientov s normálnou funkciou pečene ($n = 130$) a už existujúcim miernym ($n = 8$), stredne závažným ($n = 7$) alebo závažným ($n = 5$) poškodením pečene (podľa kritérií pracovnej skupiny *Organ Dysfunction Working Group* NCI). Výsledky ukazujú, že mierne poškodenie pečene (celkový bilirubín > 1 až $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientov so stredne závažným (celkový bilirubín $> 1,5$ až $\leq 3 \times \text{ULN}$) alebo závažným (celkový bilirubín > 3 až $\leq 5 \times \text{ULN}$) poškodením pečene dochádza k poklesu maximálnej miery eliminácie paklitaxelu o 22 % až 26 % a k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC paklitaxelu približne o 20 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Poškodenie pečene nemá žiadny vplyv na priemernú hodnotu $C_{\max}$ paklitaxelu. Okrem toho eliminácia paklitaxelu inverzne koreluje s množstvom celkového bilirubínu a pozitívne koreluje s množstvom sérového albumínu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model naznačuje, že neexistuje žiadna korelácia medzi funkciou pečene (stanovenou počiatočnou hladinou albumínu alebo hladinou celkového bilirubínu) a neutropéniou po úprave expozície nanočasticami paklitaxelu-l'udského sérového albumínu.

Farmakokinetické údaje nie sú k dispozícii pre pacientov s celkovým bilirubínom $> 5 \times \text{ULN}$ alebo pre pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu (pozri časť 4.2).

Poškodenie obličiek

Farmakokinetická populačná analýza zahŕňala pacientov s normálnou funkciou obličiek ($n = 65$) a s už existujúcim miernym ($n = 61$), stredne závažným ($n = 23$) alebo závažným ($n = 1$) poškodením obličiek (podľa kritérií FDA 2010 - *draft FDA guidance criteria 2010*). Mierne až stredne ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 90 ml/min) nemá žiadny klinicky významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu paklitaxelu (AUC a $C_{\max}$). Farmakokinetické údaje sú nedostatočné pre pacientov so závažným poškodením obličiek a nie sú k dispozícii pre pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek.

Starší pacienti

Farmakokinetická populačná analýza nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu zahŕňala pacientov vo vekovom rozmedzí 24 až 85 rokov a ukazuje, že vek nemá významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu (AUC a $C_{\max}$) paklitaxelu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými solídnyimi tumormi naznačuje, že pacienti vo veku ≥ 65 rokov môžu byť náchylnejší k rozvoju neutropénie počas prvého liečebného cyklu, hoci expozícia paklitaxelu v plazme nie je ovplyvnená vekom.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika paklitaxelu po 30-minútovom intravenóznom podávaní dávok 120 až 270 mg/m² sa zisťovala u 64 pacientov (2 až ≤ 18 rokov) v 1. fáze v štúdiu fázy 1/2 v prípade recidivujúcich alebo refraktérnych pediatrických solídnych tumorov. Po zvýšení dávky zo 120 na 270 mg/m² stredná hodnota AUC_(0-inf) a $C_{\max}$ paklitaxelu boli v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng*hod./ml a v rozsahu od 3 488 do 8 078 ng/ml v príslušnom poradí.

Maximálne hodnoty expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné v celom skúmanom rozsahu dávok, ale hodnoty celkovej expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné iba v rozmedzí od 120 do 240 mg/m², pričom nižšia hodnota AUC_∞ normalizovaná pri dávke bola pri hladine 270 mg/m². Pri MTD 240 mg/m² bol priemerný klírens 19,1 l/h a priemerný terminálny polčas bol 13,5 hodiny.

U detí a dospievajúcich pacientov sa expozícia paklitaxelu zvýšila pri vyšších dávkach a týždenné expozície lieku boli vyššie ako u dospelých pacientov.

Ostatné vnútorné faktory

Farmakokinetické populačné analýzy nanočastíc paklitaxelu-l'udského sérového albumínu naznačujú, že pohlavie, rasa (ázijská oproti bielej) a typ solídnych nádorov nemajú klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu (AUC a $C_{\max}$) paklitaxelu. Pacienti s hmotnosťou 50 kg mali hodnotu AUC

paklitaxelu približne o 25 % nižšiu ako tí, ktorí vážili 75 kg. Klinický význam týchto zistení je neistý.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál paklitaxelu sa neskúmal. Na základe publikácií v literatúre je však paklitaxel potenciálne karcinogénnou a genotoxickou látkou pri klinických dávkach na základe jeho farmakodynamického mechanizmu účinku. Ukázalo sa, že paklitaxel je klastogénny *in vitro* (chromozómové aberácie v ľudských lymfocytoch) a *in vivo* (mikronukleárny test u myši). Ukázalo sa, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikronukleárny test u myši), no nevyvolával mutagenitu v Amesovom teste ani na ováriách čínskeho škrečka/hypoxantín-guanín fosforibozyltransferáza (CHO/HGPRT).

Paklitaxel pri nižších dávkach ako je terapeutická dávka pre ľudí sa spájal s nízkou plodnosťou pri podávaní samcom a samiciam potkanov pred párením a počas párenia a fetálnou toxicitou u potkanov. Štúdie na zvieratách s nanočasticami paklitaxelu-ľudského sérového albumínu preukázali ireverzibilné toxické účinky na mužské reprodukčné orgány v klinicky relevantných hladinách expozície.

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylúčili do mlieka dojčiacich potkanov. Po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného paklitaxelu potkanom v 9. až 10. deň po pôrode boli koncentrácie rádioaktivity v mlieku vyššie ako v plazme a klesali paralelne s koncentraciami v plazme.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

albumín (ľudský)
kaprylát sodný
N-acetyl-DL-tryptofán
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková
hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky
3 roky

Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C, ak je injekčná liekovka v pôvodnom obale a chránená pred silným svetlom. Alternatívne sa môže použiť ochrana pred svetlom na čistom mieste. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek naplniť do infúzneho vaku ihneď, ak nebola použitá metóda otvorenia/rekonštitúcie/zriedenia vylučujúca riziko mikrobiologickej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije ihneď, za časy a podmienky uchovávania počas použitia je zodpovedný používateľ.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, ak je liek chránený pred svetlom, s následnými 4 hodinami pri teplote 15 °C - 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď, ak nebola použitá metóda otvorenia/rekonštitúcie/zriedenia vylučujúca riziko mikrobiologickej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije ihneď, za časy a podmienky uchovávania počas použitia je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Zmrazenie ani chladenie nemajú na stabilitu tohto lieku nežiaduce účinky.

Rekonštituovaná disperzia

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk), s vrchným uzáverom (hliník), obsahujúca 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní

Paklitaxel je cytotoxický protinádorový liek a preto, tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách, je pri manipulácii s Pazenikom potrebné postupovať opatrne. Odporúča sa použitie rukavíc, ochranných okuliarov a ochranného oblečenia. Ak sa disperzia dostane do kontaktu s pokožkou, pokožka sa musí okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, musia sa okamžite a dôkladne opláchnuť vodou. Pazenir majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s Pazenikom.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie Pazeniru podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

Rekonštitúcia a podávanie lieku

Pazenir sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Pomocou sterilnej striekačky pomaly, minimálne počas 1 minúty, vstrekuje 20 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky s Pazenikom.

Roztok sa má nasmerovať na vnútornú stenu injekčnej liekovky. Roztok sa nemá vstrekováť priamo do prášku, pretože to spôsobí spenenie.

Po ukončení vstrekovania roztoku nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé častice dôkladne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly miešať a/alebo preklápať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne nerozpustí. Musí sa vyhnúť vytvoreniu peny. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, disperzia sa má nechať stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

Rekonštituovaná disperzia má byť mliečna a homogénna bez viditeľných zrazenín. Môže dôjsť k drobnému usadeniu rekonštituovanej disperzie. Ak sú viditeľné zrazeniny alebo usadeniny, injekčnú liekovku treba znova jemne preklopiť, aby sa pred použitím zabezpečila úplná redisperzia.

Disperzia v injekčnej liekovke sa má skontrolovať, či neobsahuje pevné častice. Rekonštituovaná disperzia sa nesmie podať, ak sa v injekčnej liekovke spozorujú pevné častice.

Je potrebné vypočítať presný objem celkovej dávky na 5 mg/ml disperzie, potrebný pre pacienta, a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného Pazeniru do prázdneho, sterilného intravenózneho

vaku z PVC alebo iného materiálu.

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t.j. striekačky a i.v. vaky) na rekonštitúciu alebo podávanie Pazeniru môže mať za následok tvorbu bielkovinových vlákien. Pazenir sa má podávať pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby sa vyhlo podaniu týchto vlákien. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne ani chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

Používanie filtrov s veľkosťou pórov menšou ako 15 µm môže mať za následok upchatie filtra.

Na prípravu ani na podávanie infúzií Pazeniru nie je nutné použitie špecializovaných nádob na roztoky alebo infúzných súprav bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP).

Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1317/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. mája 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemecko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

Teva Nederland B.V. (ďalšia spoločnosť)
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Pazenir 5 mg/ml prášok na infúziu disperziu

paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: albumín (ľudský), kaprylát sodný, N-acetyl-DL-tryptofan, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúziu disperziu

1 injekčná liekovka

100 mg/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Liek nenahrádza iné formy paklitaxelu, ani inými formami paklitaxelu nenahrádzajte tento liek.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale až do použitia, na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1317/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**INJEKČNÁ LIEKOVKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pazenir 5 mg/ml prášok na infúznú disperziu

paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: albumín (ľudský), kaprylát sodný, N-acetyl-DL-tryptofan, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúznú disperziu

100 mg/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Liek nenahradzuje iné formy paklitaxelu, ani inými formami paklitaxelu nenahradzujte tento liek.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale až do použitia, na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1317/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pazenir 5 mg/ml prášok na infúziu disperziu

paklitaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Pazenir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Pazenir
3. Ako používať Pazenir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pazenir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pazenir a na čo sa používa

Čo je Pazenir

Pazenir obsahuje účinnú látku paklitaxel pripojenú k ľudskému proteínu albumínu vo forme malých častíc známych ako nanočastice. Paklitaxel patrí do skupiny liekov nazývaných „taxány“ používaných na liečbu rakoviny.

- Paklitaxel je časť lieku, ktorá pôsobí na nádor, účinkuje tak, že zabraňuje rakovinovým bunkám deliť sa – to znamená, že ich týmto usmrtí.
- Albumín je časť lieku, ktorá pomáha paklitaxelu rozpustiť sa v krvi a prejsť cez steny krvných ciev do nádoru. To znamená, že ďalšie chemické látky, ktoré môžu vyvolať vedľajšie účinky, ktoré môžu ohrozovať život, nie sú potrebné. Tieto vedľajšie účinky sa vyskytujú pri liečbe Pazenírom v podstatne menšej miere.

Na čo sa Pazenir používa

Pazenir sa používa na liečbu nasledovných typov rakoviny:

Rakovina prsníka

- Rakovina prsníka, ktorá sa rozšírila do iných častí tela (nazýva sa „metastatická“ rakovina prsníka).
- Pazenir sa používa na metastatickú rakovinu prsníka v prípade, keď bola vyskúšaná minimálne jedna iná liečba, ktorá bola neúspešná, a keď nie ste vhodní na liečbu obsahujúcu skupinu liekov nazývaných „antracyklíny“.
- U ľudí s metastatickou rakovinou prsníka, ktorí dostávali paklitaxel pripojený k ľudskému proteínu albumínu, keď iná liečba zlyhala, sa vyskytovalo s vyššou pravdepodobnosťou zmenšenie veľkosti nádoru a žili dlhšie ako ľudia, ktorí podstúpili alternatívnu liečbu.

Rakovina pankreasu

- Na metastatickú rakovinu pankreasu sa používa Pazenir spolu s liekom, ktorý sa nazýva gemcitabín. Ľudia s metastatickou rakovinou pankreasu (rakovina podžalúdkovej žľazy, ktorá sa rozšírila do ďalších častí tela), ktorým sa v klinickom skúšaní podával paklitaxel pripojený

k ľudskému proteínu albumínu s gemcitabínom, žili dlhšie ako ľudia, ktorým sa podával len gemcitabín.

Rakovina pľúc

- Pazenir sa tiež používa spolu s liekom, ktorý sa nazýva karboplatina, na najčastejší typ rakoviny pľúc nazývaný „nemalobunkový karcinóm pľúc“.
- Pazenir sa používa na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc, kedy by chirurgický zákrok alebo rádioterapia neboli vhodnou liečbou ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Pazenir

Nepoužívajte Pazenir

- ak ste alergický (precitlivенý) na paklitaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Pazeniru (uvedených v časti 6),
- ak dojčíte,
- ak máte nízky počet bielych krviniek (východiskový počet neutrofilov $< 1\,500$ buniek/mm³ - váš lekár vás na to upozorní).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Pazenir, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru

- ak máte zníženú funkciu obličiek,
- ak máte závažné problémy s pečeňou,
- ak máte problémy so srdcom.

Oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás počas liečby Pazenikom vyskytne ktorýkoľvek z týchto stavov, váš lekár zváži možnosť ukončenia liečby alebo zníženia dávky:

- ak spozorujete akékoľvek nezvyčajné podliatiny, krvácanie alebo príznaky infekcií, ako je bolesť hrdla alebo horúčka,
- ak pociťujete zníženú citlivosť, brnenie, pocit pichania, citlivosť na dotyk alebo svalovú slabosť,
- ak pociťujete ťažkosti s dýchaním, ako sú dychová nedostatočnosť alebo suchý kašeľ.

Deti a dospievajúci

Tento liek je určený len pre dospelých a nesmie sa podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Pazenir

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To zahŕňa aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, vrátane rastlinných prípravkov. Je to z toho dôvodu, že Pazenir môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Pazeniru.

Buďte opatrný a pri používaní Pazeniru spolu s ktorýmkoľvek z nasledujúcich liekov sa poraďte so svojím lekárom:

- lieky na liečbu infekcií (t.j. antibiotiká ako sú erytromycín, rifampicín, atď.; opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik, ak si nie ste istý, či liek, ktorý užívate, je antibiotikum), vrátane liekov na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol),
- lieky používané na ustálenie vašej nálady, taktiež niekedy nazývané antidepresíva (napr. fluoxetín),
- lieky používané na liečbu záchvatov (epilepsia); (napr. karbamazepín, fenytoín),
- lieky používané na zníženie hladín tukov v krvi (napr. gemfibrozil),
- lieky používané na pálenie záhy alebo žalúdočné vrede (napr. cimetidín)
- lieky používané na liečbu HIV a AIDS (napr. ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin),
- liek nazývaný klopidoogrel používaný k prevencii krvných zrazenín.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Paklitaxel môže spôsobovať závažné vrodené chyby a preto ho tehotné ženy nesmú používať. Váš lekár vám pre začatím liečby Pazenírom zabezpečí prevedenie tehotenského testu.

Ženy v plodnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a minimálne 6 mesiacov po ukončení liečby Pazenírom.

Pri používaní Pazeniru nedojčíte, pretože nie je známe, či sa liečivo paklitaxel vylučuje do materského mlieka.

Pacientom mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a zabrániť splodeniu dieťaťa počas liečby a minimálne 3 mesiace po liečbe, a pred liečbou by sa mali poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť nezvratnej neplodnosti spôsobenej liečbou Pazenírom.

Poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia môžu po podaní Pazeniru pociťovať únavu alebo závraty. Ak sa to stane vám, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte žiadne stroje alebo nástroje.

Ak dostávate ďalšie lieky ako súčasť vašej liečby, mali by ste sa poradiť s lekárom ohľadom vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

Pazenir obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Pazenir

Pazenir vám podá lekár alebo zdravotná sestra do žily v intravenózne infúzii. Dávka, ktorú dostanete, závisí od veľkosti vášho telesného povrchu a výsledkov krvných testov. Zvyčajná dávka pri rakovine prsníka je 260 mg/m² telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút. Zvyčajná dávka pri pokročilej rakovine pankreasu je 125 mg/m² telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút. Zvyčajná dávka pri nemalobunkovom karcinóme pľúc je 100 mg/m² telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút.

Ako často budete dostávať Pazenir?

Pri liečbe metastatickej rakoviny prsníka sa Pazenir zvyčajne podáva raz za tri týždne (v 1. deň 21-dňového cyklu).

Pri liečbe pokročilej rakoviny pankreasu sa Pazenir podáva v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového liečebného cyklu. Gemcitabín sa podáva ihneď po podaní Pazeniru.

Pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc sa Pazenir podáva jedenkrát každý týždeň (t.j. v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu), karboplatina sa podáva jedenkrát za tri týždne (t.j. iba v 1. deň každého 21-dňového cyklu) ihneď potom, čo bola podaná dávka Pazeniru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- strata vlasov (väčšina prípadov vypadávania vlasov sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania paklitaxelu. Pokiaľ dôjde k vypadávaniu vlasov, je u väčšiny pacientov výrazné (nad 50 %)),
- vyrážka,
- abnormálne zníženie počtu určitých typov bielych krviniek (neutrofilov, lymfocytov alebo leukocytov) v krvi,
- deficit červených krviniek,
- zníženie počtu krvných doštičiek v krvi,
- účinky na periférne nervy (bolesť, zníženie citlivosti, brnenie alebo strata citu),
- bolesť v kĺbe alebo kĺboch,
- bolesť svalov,
- nevoľnosť, hnačka, zápcha, bolesť v ústach, strata chuti do jedla,
- vracanie,
- slabosť a únava, horúčka,
- dehydratácia, porucha chuti, úbytok telesnej hmotnosti,
- nízke hladiny draslíka v krvi,
- depresia, problémy so spánkom,
- bolesť hlavy,
- zimnica,
- ťažkosti s dýchaním,
- závrat,
- opuch slizníc a mäkkých tkanív,
- zvýšené hodnoty pečeňových testov,
- bolesť v končatinách,
- kašeľ,
- bolesť brucha,
- krvácanie z nosa.

Časté vedľajšie účinky môžu postihovať až 1 z 10 osôb:

- svrbenie, suchá koža, zmeny na nechtoch,
- infekcia, horúčka so znížením počtu určitého typu bielych krviniek (neutrofilov) v krvi, návaly horúčavy, kandidóza (kvasinková infekcia), závažná infekcia krvi, ktorá môže byť zapríčinená znížením počtu bielych krviniek,
- zníženie počtu všetkých typov krvných buniek,
- bolesť na hrudi alebo bolesť hrdla
- zlé trávenie, nepríjemné pocity v bruchu,
- upchaný nos,
- bolesť chrbta, bolesť kostí,
- zhoršená koordinácia svalov alebo ťažkosti s čítaním, zvýšené alebo znížené slzenie, vypadávanie očných rias,
- zmeny srdcovej frekvencie alebo rytmu, srdcové zlyhanie,
- znížený alebo zvýšený tlak krvi,
- sčervenanie alebo opuch v mieste vpichu ihly,
- úzkosť,
- infekcia v pľúcach,
- infekcia močového systému,
- obštrukcia (upchatie) čreva, zápal hrubého čreva, zápal žlčovodu,
- akútne zlyhanie obličiek,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi,
- vykašliavanie krvi,
- sucho v ústach, problémy s prehĺtaním,
- svalová slabosť,
- rozmazané videnie.

Menej časté vedľajšie účinky môžu postihovať až 1 zo 100 osôb:

- zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zhoršenie funkcie obličiek, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšenie fosforu v krvi,
- oslabenie alebo strata reflexov, mimovoľné pohyby, bolesť pozdĺž nervov, mdloby, závrat v stoji, triaška, paralýza lícneho nervu,
- podráždenie očí, bolesť očí, sčervenanie očí, svrbenie očí, dvojité videnie, zhoršené videnie, alebo videnie zábleskov svetiel, rozmazané videnie zapríčinené opuchom sietnice (cystoidný edém makuly),
- bolesť v ušiach, zvonenie v ušiach,
- vykašľavanie hlienu, dýchavičnosť pri chôdzi alebo pri chôdzi po schodoch, výtok z nosa alebo suchý nos, oslabené dychové ozvy, voda v pľúcach, strata hlasu, krvná zrazenina v pľúcach, sucho v hrdle,
- plynatosť, žalúdočné kŕče, bolestivé alebo zapálené d'asná, krvácanie z konečníka,
- bolestivé močenie, časté močenie, krv v moči, neschopnosť udržať moč,
- bolesť v nechtoch, nepríjemné pocity v nechtoch, strata nechťov, žihľavka, bolesť pokožky, sčervenanie kože od slnka, zmena farby kože, zvýšené potenie, nočné potenie, biele škvrny na pokožke, vredy, opuch tváre,
- znížený obsah fosforu v krvi, zadržiavanie tekutín, nízka hladina albumínu v krvi, zvýšený smäd, znížený obsah vápnika v krvi, znížená hladina cukru v krvi, znížený obsah sodíka v krvi,
- bolesť a opuchy v nose, kožné infekcie, infekcie spôsobené zavedením katétra,
- podliatiny,
- bolesť v mieste nádoru, odumretie nádoru,
- znížený tlak krvi v stoji, studené ruky a nohy,
- ťažkosti pri chôdzi, opuch,
- alergická reakcia,
- znížená funkcia pečene, zväčšenie pečene,
- bolesť v prsníkoch,
- nepokoj,
- malé krvácania v koži z dôvodu krvných zrazenín,
- stav zahŕňajúci rozpad červených krviniek a akútne zlyhanie obličiek.

Zriedkavé vedľajšie účinky môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb:

- kožné reakcie na inú látku alebo zápal pľúc po ožarovaní,
- krvné zrazeniny,
- veľmi pomalý pulz, srdcový infarkt,
- únik liečiva mimo žily,
- porucha elektrického prevodového systému srdca (atrioventrikulárna blokáda).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb:

- závažný zápal/vyrážka na koži a slizniciach (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Neznáme (z dostupných údajov):

- stvrdnutie/zhrubnutie kože (sklerodermia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pazenir

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale až do použitia, na ochranu pred svetlom.

Disperzia sa má použiť okamžite po prvej rekonštitúcii. Ak sa nepoužije okamžite, disperzia sa má uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 24 hodín v injekčnej liekovke a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaná disperzia v intravenóznom vaku sa môže uchovávať maximálne 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, ak je liek chránený pred svetlom, s následnými 4 hodinami pri teplote 15 °C - 25 °C.

Za správnu likvidáciu nepoužitého Pazeniru je zodpovedný váš lekár alebo lekárnik.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pazenir obsahuje

Liečivo je paklitaxel.

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii každý ml disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Ďalšie zložky sú albumín (ľudský), kaprylát sodný, N-acetyl-DL-tryptofan, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný, pozri časť 2 „Pazenir obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Pazenir a obsah balenia

Pazenir je biely až žltý prášok na infúznú disperziu. Pazenir je dodávaný v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemecko

Výrobca

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemecko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Haarlem
2031 GA
Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Lekári alebo zdravotnícki pracovníci

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie, manipuláciu a likvidáciu**Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní**

Paklitaxel je cytotoxický protinádorový liek a preto, tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách, je pri manipulácii s Pazenírom potrebné postupovať opatrne. Majú sa používať rukavice, ochranné okuliare a ochranný odev. Ak sa disperzia Pazeniru dostane do kontaktu s pokožkou, pokožka sa musí okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa Pazenir dostane do kontaktu so sliznicami, musia sa okamžite a dôkladne opláchnuť vodou. Pazenir majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s Pazenírom.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie Pazeniru podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

Rekonštitúcia lieku a podávanie

Pazenir sa má podávať pod dohľadom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok.

Pazenir sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín. Rekonštituovaná disperzia Pazeniru sa podáva intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter.

Rekonštitúcia 100 mg:

Pomocou sterilnej striekačky pomaly, minimálne počas 1 minúty, vstrekuje 20 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky so 100 mg Pazeniru.

Roztok sa má nasmerovať **na vnútornú stenu injekčnej liekovky**. Roztok sa nemá vstrekovat' priamo do prášku, pretože to spôsobí spenenie.

Po ukončení vstrekovania roztoku nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé

častice dôkladne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly miešať a/alebo preklápať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne nerozpustí. Musí sa vyhnúť vytvoreniu peny. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, disperzia sa má nechať stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

Rekonštituovaná disperzia má byť mliečna a homogénna bez viditeľných zrazenín. Môže dôjsť k drobnému usadeniu rekonštituovanej disperzie. Ak sú viditeľné zrazeniny alebo usadeniny, injekčnú liekovku treba znova jemne preklopiť, aby sa pred použitím zabezpečila úplná redisperzia.

Disperzia v injekčnej liekovke sa má skontrolovať, či neobsahuje pevné častice. Rekonštituovaná disperzia sa nesmie podať, ak sa v injekčnej liekovke spozorujú pevné častice.

Je potrebné vypočítať presný objem celkovej dávky na 5 mg/ml disperzie, potrebný pre pacienta, a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného Pazeniru do prázdneho, sterilného intravenózneho vaku z PVC alebo iného materiálu.

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t.j. striekačky a i.v. vaky) na rekonštitúciu alebo podávanie Pazeniru môže mať za následok tvorbu bielkovinových vlákien. Pazenir sa má podávať pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby sa vyhlo podaniu týchto vlákien. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne ani chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

Používanie filtrov s veľkosťou pórov menšou ako 15 µm môže mať za následok upchatie filtra.

Na prípravu ani na podávanie infúzií Pazeniru nie je nutné použitie špecializovaných nádob na roztoky alebo infúzných súprav bez obsahu DEHP.

Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Stabilita

Neotvorené injekčné liekovky Pazeniru sú stabilné do dátumu označeného na obale, keď sa injekčná liekovka uchováva vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Zmrazenie ani chladenie nemajú na stabilitu tohto lieku nežiaduce účinky. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke

Po prvej rekonštitúcii sa má disperzia ihneď naplniť do infúzneho vaku. Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti však bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C v pôvodnom obale a chránená pred silným svetlom.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku

Po rekonštitúcii sa má rekonštituovaná disperzia v infúznom vaku použiť ihneď. Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti však bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, ak je liek chránený pred svetlom, s následnými 4 hodinami pri teplote 15 °C - 25 °C.