

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pazenir 5 mg/ml prašek za disperzijo za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za disperzijo za infundiranje

Rekonstituirana disperzija ima pH vrednost 6-7,5 in osmolalnost 300-360 mOsm/kg. Prašek je bele do rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kot samostojno zdravilo je zdravilo Pazenir indicirano za zdravljenje metastatskega raka dojk pri odraslih bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje prve izbire neuspešno, ali pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z antraciklinom ni indicirano (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Pazenir je v kombinaciji z gemcitabinom indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke.

Zdravilo Pazenir v kombinaciji s karboplatinom je indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih bolnikih, ki niso primerni za operativno zdravljenje in/ali zdravljenje z obsevanjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pazenir se sme uporabljati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega onkologa v enotah, specializiranih za uporabo citotoksičnih snovi. Ne sme se ga zamenjati z drugimi pripravki paklitaksela.

Odmerjanje

Rak dojk

Priporočeni odmerek zdravila Pazenir je 260 mg/m², ki se daje intravensko 30 minut na vsake 3 tedne.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem raka dojk

Pri bolnikih, ki imajo med zdravljenjem z zdravilom Pazenir hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³ v obdobju enega tedna ali dlje) ali hudo senzorično nevropatijo, je treba za vsa nadaljnja zdravljenja odmerek zmanjšati na 220 mg/m². Ob ponovitvi hude nevtropenije ali hude senzorične nevropatije je treba odmerek dodatno zmanjšati na 180 mg/m². Zdravila Pazenir ni dovoljeno dajati, dokler število nevtrofilcev ne doseže vrednosti > 1.500 celic/mm³. Pri senzorični nevropatiji 3. stopnje prekinite zdravljenje, dokler se le-ta ne izboljša do 1. ali 2. stopnje, nato zmanjšajte odmerek za vsa nadaljnja zdravljenja.

Adenokarcinom trebušne slinavke

Priporočeni odmerek zdravila Pazenir v kombinaciji z gemcitabinom je 125 mg/m², ki se daje intravensko 30 minut 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla. Sočasni priporočeni odmerek gemcitabina je 1.000 mg/m², ki se daje intravensko 30 minut takoj po končanem dajanju zdravila Pazenir 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem adenokarcinoma trebušne slinavke

Preglednica 1: Zmanjšanja ravni odmerka za bolnike z adenokarcinomom trebušne slinavke

Raven odmerka	Odmerek zdravila Pazenir (mg/m ²)	Odmerek gemcitabina (mg/m ²)
Celotni odmerek	125	1.000
Prvo zmanjšanje ravni odmerka	100	800
Drugo zmanjšanje ravni odmerka	75	600
Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka	Ukinite zdravljenje	Ukinite zdravljenje

Preglednica 2: Prilagajanje odmerka pri nevtropeniji in/ali trombocitopeniji v začetku cikla ali med ciklom pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke

Dan cikla	Število ANC (celice/mm ³)		Število krvnih ploščic (celice/mm ³)	Odmerek zdravila Pazenir	Odmerek gemcitabina
1. dan	< 1.500	ALI	< 100.000	Odložite odmerjanje do okrevanja	
8. dan	≥ 500 ali < 1.000	ALI	≥ 50.000 ali < 75.000	Zmanjšajte odmerke za eno raven odmerka	
	< 500	ALI	< 50.000	Prekinite dajanje odmerkov	
15. dan: Če so bili odmerki 8. dne dani brez sprememb:					
15. dan	≥ 500 ali < 1.000	ALI	≥ 50.000 ali < 75.000	Zdravite z ravniyo odmerka 8. dne, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zmanjšajte odmerke za eno raven od odmerkov 8. dne	
	< 500	ALI	< 50.000	Prekinite dajanje odmerkov	
15. dan: Če so bili odmerki 8. dne zmanjšani:					
15. dan	≥ 1.000	IN	≥ 75.000	Vrnite se na raven odmerkov 1. dne, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zdravite z enakimi odmerki kot 8. dne	
	≥ 500 ali < 1.000	ALI	≥ 50.000 ali < 75.000	Zdravite z ravniyo odmerka 8. dne, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zmanjšajte odmerke za eno raven od odmerkov 8. dne	
	< 500	ALI	< 50.000	Prekinite dajanje odmerkov	
15. dan: Če bolnik ni prejel odmerkov 8. dne:					

15. dan	≥ 1.000	IN	≥ 75.000	Vrnite se na raven odmerkov 1. dne, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zmanjšajte odmerke za eno raven od odmerkov 1. dne
	≥ 500 ali < 1.000	ALI	≥ 50.000 ali < 75.000	Zmanjšajte odmerke za eno raven, nato dajte rastne faktorje belih krvnih celic ALI Zmanjšajte odmerke za dve ravni od odmerkov 1. dne
	< 500	ALI	< 50.000	Prekinite dajanje odmerkov

Kratika: ANC = absolutno število nevtrofilcev (*ANC*=*Absolute Neutrophil Count*)

Preglednica 3: Prilagajanje odmerka pri drugih neželenih učinkih zdravila pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke

Neželeni učinek zdravila	Odmerek zdravila Pazenir	Odmerek gemcitabina
Febrilna nevtropenija: 3. ali 4. stopnje	Prekinite dajanje odmerkov, dokler vročina ne izzveni in ni $ANC \geq 1.500$; nadaljujte z naslednjo nižjo ravniyo odmerka ^a	
Periferna nevropatija: 3. ali 4. stopnje	Prekinite dajanje odmerkov, dokler se ne izboljša na $\leq 1.$ stopnjo; nadaljujte z naslednjo nižjo ravniyo odmerka ^a	Zdravite z enakim odmerkom
Toksičnost za kožo: 2. ali 3. stopnje	Zmanjšajte na naslednjo nižjo raven odmerkov ^a ; ukinite zdravljenje, če neželeni učinek vztraja	
Toksičnost za prebavila: mukozitis 3. stopnje ali driska	Prekinite dajanje odmerkov, dokler se ne izboljša na $\leq 1.$ stopnjo; nadaljujte z naslednjo nižjo ravniyo odmerka ^a	

^a Za zmanjšanja ravni odmerka glejte preglednico 1.

Nedrobnocelični pljučni rak

Priporočeni odmerek zdravila Pazenir je 100 mg/m^2 , ki se daje kot intravenska infuzija v času 30 minut 1., 8. in 15. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Priporočeni odmerek karboplatina je $AUC = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ samo 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla, ki se začne takoj po končanem dajanju zdravila Pazenir.

Prilagoditve odmerka med zdravljenjem nedrobnoceličnega pljučnega raka

Zdravila Pazenir ni dovoljeno dati 1. dan cikla, če ni absolutno število nevtrofilcev (*ANC* - absolute neutrophil count) ≥ 1.500 celic/ mm^3 in število trombocitov ≥ 100.000 celic/ mm^3 . Za vsak naslednji tedenski odmerek zdravila Pazenir morajo bolniki imeti $ANC \geq 500$ celic/ mm^3 in število trombocitov > 50.000 celic/ mm^3 ali pa odmerka ne smemo dati, dokler se obe vrednosti ne normalizirata. Ko se število celic obnovi, naslednji teden nadaljujte odmerjanje v skladu s kriteriji iz preglednice 4. Naslednji odmerek zmanjšajte le, če so izpolnjeni kriteriji iz preglednice 4.

Preglednica 4: Zmanjšanje odmerka zaradi hematoloških toksičnosti pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom

Hematološka toksičnost	Pojavljanje	Odmerek zdravila Pazenir (mg/m ²) ¹	Odmerek karboplatina (AUC mg•min/ml) ¹
najmanjše ANC < 500/mm ³ z vročino zaradi nevtropenije > 38 °C ALI odložitev naslednjega cikla zaradi trdovratne nevtropenije ² (najmanjše ANC < 1.500/mm ³) ALI najmanjše ANC < 500/mm ³ za > 1 teden	prvo	75	4,5
	drugo	50	3,0
	tretje	Ukinite zdravljenje	
najmanjše število trombocitov < 50.000/mm ³	prvo	75	4,5
	drugo	Ukinite zdravljenje	

¹ 1. dan 21-dnevnega cikla zmanjšajte odmerek zdravila Pazenir in karboplatina sočasno. 8. ali 15. dan 21-dnevnega cikla zmanjšajte odmerek zdravila Pazenir; odmerek karboplatina zmanjšajte v naslednjem ciklu.

² Največ 7 dni po načrtovanem odmerku 1. dan naslednjega cikla.

Pri kožni toksičnosti 2. ali 3. stopnje, driski 3. stopnje ali mukozitisu 3. stopnje prekinite zdravljenje, dokler se toksičnost ne izboljša na ≤ 1. stopnjo, nato spet začnite z zdravljenjem v skladu s smernicami v preglednici 5. Pri periferni nevropatiji ≥ 3. stopnje prekinite zdravljenje, dokler se ne izboljša na ≤ 1. stopnjo. V poznejših ciklih lahko zdravljenje nadaljujete z naslednjo nižjo ravniyo odmerka v skladu s smernicami v preglednici 5. Pri kateri koli drugi nehematološki toksičnosti 3. ali 4. stopnje prekinite zdravljenje, dokler se toksičnost ne izboljša na ≤ 2. stopnjo, nato spet začnite z zdravljenjem v skladu s smernicami v preglednici 5.

Preglednica 5: Zmanjšanje odmerka zaradi hematoloških toksičnosti pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom

Nehematološka toksičnost	Pojavljanje	Odmerek zdravila Pazenir (mg/m ²) ¹	Odmerek karboplatina (AUC mg•min/ml) ¹
kožna toksičnost 2. ali 3. stopnje driska 3. stopnje mukozitis 3. stopnje periferna nevropatija ≥ 3. stopnje katera koli druga nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje	prvo	75	4,5
	drugo	50	3,0
	tretje	Ukinite zdravljenje	
kožna toksičnost, driska ali mukozitis 4. stopnje	prvo	Ukinite zdravljenje	

¹ 1. dan 21-dnevnega cikla zmanjšajte odmerek zdravila Pazenir in karboplatina sočasno. 8. ali 15. dan 21-dnevnega cikla zmanjšajte odmerek zdravila Pazenir; odmerek karboplatina zmanjšajte v naslednjem ciklu.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1 do ≤ 1,5 x ULN (*Upper Limit of Normal*) in aspartat-aminotransferaza (AST) ≤ 10 x ULN) prilagajanje odmerkov ni potrebno ne glede na indikacijo. Zdravite jih z enakimi odmerki kot bolnike z normalnim delovanjem jeter.

Pri bolnikih z metastatskim rakom dojke in bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom in zmerno do hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1,5 do ≤ 5 x ULN in AST ≤ 10 x ULN) je priporočeno 20 % zmanjšanje odmerkov. Zmanjšani odmerek lahko spet zvečate na odmerek za bolnike z normalnim delovanjem jeter, če bolnik prenaša zdravljenje vsaj dva cikla (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, ki imajo zmerno do hudo okvaro jeter, je na voljo premalo podatkov, da bi omogočili priporočila za odmerjanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih s celokupnim bilirubinom $> 5 \times \text{ULN}$ ali AST $> 10 \times \text{ULN}$ je na voljo premalo podatkov, da bi omogočili priporočila za odmerjanje ne glede na indikacijo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje začetnega odmerka zdravila Pazenir ni potrebno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina ≥ 30 do < 90 ml/min). Na voljo je premalo podatkov, da bi omogočili priporočila za odmerjanje zdravila Pazenir pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Za bolnike, stare 65 let in več, ne priporočajo dodatnih zmanjševanj odmerjanja, poleg tistih, ki so priporočljiva za vse bolnike.

Od 229 bolnikov v randomizirani študiji, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, kot monoterapijo za raka dojke, jih je bilo 13 % starih vsaj 65 let in < 2 % jih je bilo starih 75 let in več. Pri bolnikih, ki so bili stari vsaj 65 let in so jemali paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, niso opazili pogostejše toksičnosti. Vendar je poznejša analiza pri 981 bolnikih, ki so prejeli monoterapijo s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, za metastatski rak dojke, od katerih je bilo 15 % starih 65 let in več, 2 % pa 75 let in več, pokazala večjo incidenco epistakse, driske, dehidracije, utrujenosti in perifernega edema pri bolnikih, starih 65 let in več.

Od 421 bolnikov z adenokarcinomom trebušne slinavke v randomizirani študiji, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, v kombinaciji z gemcitabinom, jih je bilo 41 % starih 65 let in več, 10 % pa 75 let in več. Pri bolnikih, starih 75 let in več, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, in gemcitabin, je bila večja incidenca resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, ki so povzročili prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Bolnike z adenokarcinomom trebušne slinavke, stare 75 let in več, je treba skrbno oceniti, preden pride v poštev zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Od 514 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom v randomizirani študiji, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, v kombinaciji s karboplatinom, jih je bilo 31 % starih 65 let in več, 3,5 % pa jih je bilo starih 75 let in več. Neželeni dogodki, kot so mielosupresija, periferna nevropatija in artralgijska bolečina, so bili pogostejši pri bolnikih, starih 65 let ali več, kot pri bolnikih, mlajših od 65 let. Z uporabo paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatina pri bolnikih, starih 75 let ali več, je malo izkušenj.

Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje z uporabo podatkov 125 bolnikov z napredujočimi čvrstimi tumorji kaže, da utegnejo biti bolniki, stari 65 let in več, dovzetnejši za nastanek nevtropenije v prvem ciklu zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo metastatskega raka dojke ali adenokarcinoma trebušne slinavke ali nedrobnoceličnega pljučnega raka.

Način uporabe

Zdravilo Pazenir je za intravensko uporabo. Rekonstituirano disperzijo zdravila Pazenir dajajte intravensko z infuzijskim sistemom, ki vključuje 15 μm filter. Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer

boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Bolniki, ki imajo izhodiščno število nevtrofilcev $< 1.500 \text{ celic/mm}^3$.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Pazenir je oblika paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce, ki ima lahko bistveno drugačne farmakološke lastnosti kot druge formulacije paklitaksela (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Ne sme se ga zamenjati z drugimi pripravki paklitaksela.

Preobčutljivost

Poročali so o redkih pojavih hudih preobčutljivostnih reakcij, vključno z zelo redkimi dogodki anafilaktičnih reakcij s smrtnim izidom. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba takoj ukiniti uporabo zdravila; uvesti je treba simptomatsko zdravljenje, bolniku pa se paklitaksela ne sme ponovno dati.

Hematologija

Pri paklitakselu, vezanem na nanodelce humanega serumskega albumina, pogosto pride do zavrtja delovanja kostnega mozga (večinoma nevtropenija). Nevtropenija predstavlja od odmerka odvisno in odmere omejujočo toksičnost. Med zdravljenjem z zdravilom Pazenir je treba pogosto preverjati število krvnih celic. Nadaljnjih ciklov zdravila Pazenir ne smete začeti, dokler se nevtrofili ne vrnejo na vrednost $> 1.500 \text{ celic/mm}^3$, trombociti pa na vrednost $> 100.000 \text{ celic/mm}^3$ (glejte poglavje 4.2).

Nevropatija

Ob uporabi paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, se pogosto pojavi senzorična nevropatija, vendar pa je pojav hudih simptomov manj običajen. Ob pojavu senzorične nevropatije 1. ali 2. stopnje, odmerka navadno ni treba zmanjšati. Če se razvije senzorična nevropatija 3. stopnje, ko se zdravilo Pazenir uporablja kot monoterapija, je treba zdravljenje prekiniti, dokler se le-ta ne izboljša do 1. ali 2. stopnje. Priporoča se zmanjšanje odmerka za vsa nadaljnja zdravljenja z zdravilom Pazenir (glejte poglavje 4.2). Če se razvije periferna nevropatija 3. ali višje stopnje, ko se zdravilo Pazenir uporablja v kombinaciji z gemcitabinom, prekinite zdravljenje z zdravilom Pazenir; zdravljenje nadaljujte z enakimi odmerki gemcitabina. Ko se periferna nevropatija izboljša na 0. ali 1. stopnjo, nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom zdravila Pazenir (glejte poglavje 4.2). Če se pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Pazenir in karboplatinom razvije periferna nevropatija 3. ali višje stopnje, je treba zdravljenje prekiniti do izboljšanja na 0. ali 1. stopnjo, nato pa zmanjšajte odmerek za vse naslednje cikle zdravila Pazenir in karboplatina (glejte poglavje 4.2).

Sepsa

O sepsi so poročali pri 5 % bolnikov z nevtropenijo ali brez nje, ki so prejeli paklitaksel, vezan na albuminske nanodelce, skupaj z gemcitabinom. Zapleta zaradi osnovne bolezni, to je rak trebušne slinavke, ki so ju prepoznali kot pomembna dejavnika, ki prispevata k nastanku sepse, sta zlasti biliarna obstrukcija ali prisotnost biliarnega stenta. Če bolnik postane febrilen (ne glede na število nevtrofilcev), začnite zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki. Pri febrilni nevtropeniji prekinite zdravljenje z zdravilom Pazenir in gemcitabinom, dokler vročina ne izzveni in ni $\text{ANC} \geq 1.500 \text{ celic/mm}^3$, nato nadaljujte zdravljenje z zmanjšano ravnijo odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Pnevmonitis

Pnevmonitis se je pojavil pri 1 % bolnikov, pri katerih se je paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, uporabljal kot monoterapija, in pri 4 % bolnikov, kadar se je paklitaksel, vezan na albuminske nanodelce, uporabljalo skupaj z gemcitabinom. Skrbno spremljajte vse bolnike glede

znakov in simptomov pnevmonitisa. Potem, ko izključite infekcijsko etiologijo in ko postavite diagnozo pnevmonitisa, trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Pazenir in gemcitabinom in nemudoma uvedite ustrezno zdravljenje in podporne ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Ker jetrna okvara lahko poveča toksičnost paklitaksela, je treba zdravilo Pazenir pri bolnikih z okvaro jeter dajati previdno. Pri bolnikih z okvaro jeter lahko pride do večjega tveganja toksičnosti, še posebej zaradi mielosupresije. Takšne bolnike je treba strogo nadzorovati zaradi morebitnega pojava izrazite mielosupresije.

Zdravilo Pazenir ni priporočljivo pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $> 5 \times \text{ULN}$ ali AST $> 10 \times \text{ULN}$. Poleg tega se zdravilo Pazenir ne priporoča pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, ki imajo zmerno do hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ in AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (glejte poglavje 5.2).

Kardiotoksičnost

Obstajajo redka poročila o kongestivnem srčnem popuščanju in motenem delovanju levega prekata pri posameznikih, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina. Večina posameznikov je bila predhodno izpostavljena kardiotoksičnim zdravilom, na primer antraciklinom, ali je imela anamnezo srčne bolezni. Zaradi pojavljanja težav pri delovanju srca morajo biti bolniki, ki jemljejo zdravilo Pazenir, pod strogim nadzorom zdravnikov.

Metastaze v centralnem živčnem sistemu

Učinkovitost in varnost paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, pri bolnikih z metastazami v centralnem živčnem sistemu (CŽS) nista bili dokazani. Običajno metastaz CŽS ni mogoče dobro kontrolirati s sistemsko kemoterapijo.

Gastrointestinalni simptomi

Če se pri bolnikih pojavijo slabost, bruhanje in driska po prejetju zdravila Pazenir, se jih lahko zdravi z običajnimi antiemetiki in zdravili proti zaprtosti.

Očesne bolezni

Pri bolnikih zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, so poročali o cistoidnem makularnem edemu). Bolniki z okvaro vida morajo takoj opraviti popoln oftalmološki pregled. Če je diagnosticiran cistoidni makularni edem, je treba zdravljenje z zdravilom Pazenir prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, stari 75 let in več

Pri bolnikih, starih 75 let in več, niso dokazali nikakršne koristi kombiniranega zdravljenja s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina in gemcitabinom v primerjavi z monoterapijo z gemcitabinom. Pri zelo starih bolnikih (≥ 75 let), ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina in gemcitabin, je bila zvečana incidenca resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, ki so povzročili prekinitev zdravljenja, med drugim hematoloških toksičnosti, periferne nevropatije, zmanjšanega apetita in dehidracije. Bolnike z adenokarcinomom trebušne slinavke, ki so stari 75 let in več, je treba skrbno oceniti glede njihove sposobnosti za prenašanje zdravila Pazenir skupaj z gemcitabinom, še posebej upoštevajte stanje zmogljivosti, sočasne druge bolezni in zvečano tveganje za okužbe (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Drugo

Čeprav so na voljo le omejeni podatki, pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke in normalno koncentracijo CA 19-9 pred začetkom zdravljenja s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina in gemcitabinom niso dokazali nikakršnih nedvomnih koristi, kar se tiče podaljšanega celokupnega preživetja (glejte poglavje 5.1).

Erlotiniba ne smete dajati skupaj s kombinacijo zdravila Pazenir in gemcitabina (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metabolizem paklitaksela deloma katalizirata izoencima citokroma P450, to sta izoencima CYP2C8 in CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Zato je treba ob pomanjkanju FK študije medsebojnega delovanja med zdravili paziti pri sočasnem dajanju paklitaksela in zdravil, ki znano zavirajo CYP2C8 oziroma CYP3A4 (npr. ketokonazol in drugi imidazolni antimikotiki, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir in nelfinavir), ker se toksičnost paklitaksela zaradi večje izpostavljenosti paklitakselu lahko poveča. Sočasno dajanje paklitaksela in zdravil, ki znano inducirajo CYP2C8 oziroma CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin), se ne priporoča, ker je učinkovitost zaradi manjše izpostavljenosti paklitakselu lahko ogrožena.

Paklitaksel in gemcitabin se ne presnavljata po isti presnovni poti. Očistek paklitaksela določa predvsem presnova s CYP2C8 in CYP3A4, ki ji sledi izločanje z žolčem, medtem ko se gemcitabin inaktivira s citidin-deaminazo, čemur sledi izločanje z urinom. Farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdravilom Pazenir in gemcitabinom pri ljudeh niso proučevali.

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom so opravili farmakokinetično študijo s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, in karboplatinom. Med paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, in karboplatinom ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Zdravilo Pazenir je indicirano kot monoterapija pri raku dojke, skupaj z gemcitabinom pri adenokarcinomu trebušne slinavke ali skupaj s karboplatinom pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (glejte poglavje 4.1). Zdravilo Pazenir se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Pazenir in do en mesec po zdravljenju. Moškim, ki so se zdravili z zdravilom Pazenir, se svetuje uporaba zanesljive kontracepcije in odsvetuje spočetje otroka med zdravljenjem in šest mesecev po njem.

Nosečnost

Podatkov o uporabi paklitaksela med nosečnostjo pri ljudeh je malo. Domneva se, da paklitaksel povzroča resne kongenitalne malformacije, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pazenir opraviti test nosečnosti. Zdravila Pazenir ne smete uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s paklitakselom.

Dojenje

Paklitaksel in/ali njegovi presnovki so se izločali v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se paklitaksel izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih hudih neželenih učinkov pri dojenčkih je zdravilo Pazenir med dojenjem kontraindicirano. V času zdravljenja je treba dojenje ukiniti.

Plodnost

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, je povzročil neplodnost pri samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Na podlagi izsledkov pri živalih je plodnost pri moških in ženskah lahko ogrožena. Moški bolniki naj se posvetujejo o shranitvi semenske tekočine pred začetkom zdravljenja zaradi možne ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja z zdravilom Pazenir.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Paklitaksel ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Paklitaksel lahko povzroča neželene učinke, kot je utrujenost (zelo pogosto) in omotičnost (pogosto), ki lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Bolnikom se svetuje, da ne vozijo in upravljajo strojev, če so utrujeni ali omotični.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši klinično pomembni neželeni učinki, povezani z uporabo paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, so bili nevtropenija, periferna nevropatija, artralgijska/mialgijska in boleznine prebavil.

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 6 navaja neželene učinke, ki so povezani z odmerjanjem paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, kot monoterapijo v katerem koli odmerku pri kateri koli indikaciji med kliničnimi preskušnji (N = 789), paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina v kombinaciji z gemcitabinom za zdravljenje adenokarcinoma trebušne slinavke v kliničnem preskušnju faze III (N = 421), paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina v kombinaciji s karboplatinom za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka v kliničnem preskušnju faze III (N = 514) in pri uporabi po prihodu zdravila na trg. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah posamezne pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni dogodki, o katerih so poročali pri monoterapiji s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
Infekcijske in parazitske bolezni			
<i>Pogosti:</i>	okužbe, okužbe sečil, folikulitis, okužbe zgornjih dihal, kandidoza, sinusitis	sepsa, pljučnica, oralna kandidoza	pljučnica, bronhitis, okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil
<i>Občasni:</i>	sepsa ¹ , nevtropenična sepsa ¹ , pljučnica, oralna kandidoza, nazofaringitis, celulitis, herpes simpleks, virusna okužba, herpes zoster, glivične okužbe, okužbe, povezane s katetrom, okužba na mestu injiciranja		sepsa, oralna kandidoza
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
<i>Občasni:</i>	nevroza tumorja, metastatske bolečine		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
<i>Zelo pogosti:</i>	supresija kostnega mozga, nevtropenija, trombocitopenija, anemija, levkopenija, limfopenija	nevtropenija, trombocitopenija, anemija	nevtropenija ³ , trombocitopenija ³ , anemija ³ , levkopenija ³
<i>Pogosti:</i>	febrilna nevtropenija	pancitopenija	febrilna nevtropenija, limfopenija

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
<i>Občasni:</i>		trombotična trombocitopenična purpura	pancitopenija
<i>Redki:</i>	pancitopenija		
Bolezni imunskega sistema			
<i>Občasni:</i>	preobčutljivost		preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost
<i>Redki:</i>	huda preobčutljivost ¹		
Presnovne in prehranske motnje			
<i>Zelo pogosti:</i>	anoreksija	dehidracija, zmanjšan apetit, hipokaliemija	zmanjšan apetit
<i>pogosti:</i>	dehidracija, zmanjšan apetit, hipokaliemija		dehidracija
<i>Občasni:</i>	hipofosfatemija, zadrževanje tekočine, hipoalbuminemija, polidipsija, hiperglikemija, hipokalcemija, hipoglikemija, hiponatriemija		
<i>Neznana:</i>	sindrom tumorske lize ¹		
Psihiatrične motnje			
<i>Zelo pogosti:</i>		depresivnost, nespečnost	
<i>Pogosti:</i>	depresivnost, nespečnost, anksioznost	anksioznost	nespečnost
<i>Občasni:</i>	nemirnost		
Bolezni živčevja			
<i>Zelo pogosti:</i>	periferna nevropatija, nevropatija, hipestezija, parestezija	periferna nevropatija, omotičnost, glavobol, disgevizija	periferna nevropatija
<i>Pogosti:</i>	periferna senzorična nevropatija, omotičnost, periferna motorična nevropatija, ataksija, glavobol, senzorične motnje, somnolenca, disgevizija		omotičnost, glavobol, disgevizija,
<i>Občasni:</i>	polinevropatija, arefleksija, sinkopa, posturalna omotičnost, diskinezija, hiporefleksija, nevralgija, nevropatska bolečina, tremor, senzorična izguba	paraliza obraznega živca	
<i>Neznana:</i>	paraliza kranialnih živcev multipla ¹		
Očesne bolezni			
<i>Pogosti:</i>	zamegljen vid, povečano solzenje, suho oko, keratokonjunktivitis sicca, madaroza	povečano solzenje	zamegljen vid
<i>Občasni:</i>	zmanjšana ostrina vida, nenormalen vid, draženje oči, očesna bolečina, konjunktivitis, motnje vida, srbenje oči, keratitis	cistoidni makularni edem	
<i>Redki:</i>	cistoidni makularni edem ¹		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
<i>Pogosti:</i>	vertoglavica		
<i>Občasni:</i>	tinitus, bolečine v ušesih		

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
Srčne bolezni			
<i>Pogosti:</i>	aritmija, tahikardija, supraventrikularna tahikardija	kongestivno srčno popuščanje, tahikardija	
<i>Redki:</i>	zastoj srca, kongestivno srčno popuščanje, moteno delovanje levega prekata, atrioventrikularni blok ¹ , bradikardija		
Žilne bolezni			
<i>Pogosti:</i>	hipertenzija, limfedem, zardevanje, vročinski oblivi	hipotenzija, hipertenzija	hipotenzija, hipertenzija
<i>Občasni:</i>	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, občutek perifernega mrazenja	zardevanje	zardevanje
<i>Redki:</i>	tromboza		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
<i>Zelo pogosti:</i>		dispneja, epistaksa, kašelj	dispneja
<i>Pogosti:</i>	intersticijski pnevmonitis ² , dispneja, epistaksa, faringolaringealne bolečine, kašelj, rinitis, rinoreja	pnevmonitis, zamašitev nosu	hemoptiza, epistaksa, kašelj
<i>Občasni:</i>	pljučna embolija, pljučna tromboembolija, plevralni izliv, dispneja ob naporu, kongestija sinusov, plitvejši zvok dihanja, produktiven kašelj, alergijski rinitis, hripavost, zamašitev nosu, suhost v nosu, piskanje v pljučih	suho grlo, suhost v nosu	pnevmonitis
<i>Neznana:</i>	pareza glasilk ¹		
Bolezni prebavil			
<i>Zelo pogosti:</i>	driska, bruhanje, slabost, zaprtje, stomatitis	driska, bruhanje, slabost, zaprtje, bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem predelu trebuha	driska, bruhanje, slabost, zaprtje
<i>Pogosti:</i>	gastroezofagealna refluksna bolezen, dispepsija, bolečine v trebuhu, abdominalna distenzija, bolečine v zgornjem predelu trebuha, oralna hipesteziya	črevesna obstrukcija, kolitis, stomatitis, suha usta	stomatitis, dispepsija, disfagija, bolečine v trebuhu
<i>Občasni:</i>	rektalno krvavenje, disfagija, flatulenca, glosodinija, suha usta, boleče dlesni, mehko blato, ezofagitis, bolečine v spodnjem delu trebuha, ulceracija ust, bolečine v ustih		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
<i>Pogosti:</i>		holangitis	hiperbilirubinemija
<i>Občasni:</i>	hepatomegalija		
Bolezni kože in podkožja			
<i>Zelo pogosti:</i>	alopecija, izpuščaj	alopecija, izpuščaj	alopecija, izpuščaj

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
<i>Pogosti:</i>	srbenje, suha koža, motnje nohtov, eritem, obarvanje/razbarvanje nohtov, hiperpigmentacija kože, oniholiza, spremembe nohtov	srbenje, suha koža, motnje nohtov	srbenje, motnje nohtov
<i>Občasni:</i>	fotosenzitivna reakcija, urtikarija, kožna bolečina, generaliziran pruritus, srbeč izpuščaj, bolezni kože, motnje pigmentacije, hiperhidroza, onihomadeza, eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, dermatitis, nočno potenje, makulopapulozni izpuščaj, vitiligo, hipotrihoza, mehkost nohtne plošče, neugoden občutek na nohtih, makulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, lezije kože, otekanje obraza		luščenje kože, alergijski dermatitis, urtikarija
<i>Zelo redki:</i>	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , toksična epidermalna nekroliza ¹		
<i>Neznana:</i>	Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske ^{1, 4} , skleroderma ¹		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
<i>Zelo pogosti:</i>	artralgija, mialgija	artralgija, mialgija, bolečine v udih	artralgija, mialgija
<i>Pogosti:</i>	bolečine v hrbtu, bolečine v udih, bolečine v kosteh, mišični krči, bolečine v okončinah	mišična šibkost, bolečine v kosteh	bolečine v hrbtu, bolečine v udih, mišično-skeletne bolečine
<i>Občasni:</i>	bolečine v steni prsnega koša, mišična šibkost, bolečine v vratu, bolečine v dimljah, mišični spazmi, mišično-skeletne bolečine, bolečine v bokih, neugodje v okončinah, mišična šibkost		
Bolezni sečil			
<i>Pogosti:</i>		akutna odpoved ledvic	
<i>Občasni:</i>	hematurija, disurija, polakisurija, nokturija, poliurija, urinska inkontinenca	hemolitični uremični sindrom	
Motnje reprodukcije in dojk			
<i>Občasni:</i>	bolečine v dojkah		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
<i>Zelo pogosti:</i>	utrujenost, astenija, pireksija	utrujenost, astenija, pireksija, periferni edem, mrzlica	utrujenost, astenija, pireksija, periferni edem
<i>Pogosti:</i>	slabo počutje, letargija, šibkost, periferni edem, vnetje sluznice, bolečine, okorelost, edem, manjša zmogljivost, bolečine v prsih, gripi podobna bolezen, hiperpireksija	reakcija na mestu infuzije	pireksija, bolečina v prsih

	monoterapija (N = 789)	kombinirana terapija z gemcitabinom (N = 421)	kombinirana terapija s karboplatinom (N = 514)
<i>Občasni:</i>	nelagodje v prsnem košu, nenormalna hoja, otekanje, reakcija na mestu injiciranja		vnetje sluznic, ekstrapazacija na mestu infuzije, vnetje na mestu infuzije, izpuščaj na mestu infuzije
<i>Redki:</i>	ekstrapazacija		
Preiskave			
<i>Zelo pogosti:</i>		zmanjšana telesna masa, zvišana alanin-aminotransferaza	
<i>Pogosti:</i>	zmanjšana telesna masa, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, znižana vrednost hematokrita, manjše število rdečih krvnih celic, zvišana telesna temperatura, zvišana gama-glutamilttransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi	zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišan bilirubin v krvi, zvišana vrednost kreatinina v krvi	zmanjšana telesna masa, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi
<i>Redki:</i>	zvišan krvni tlak, zvečana telesna masa, zvišana laktat dehidrogenaza v krvi, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišan krvni sladkor, zvišana vrednost fosforja v krvi, znižana vrednost kalija v krvi, zvišan bilirubin		
Poškodbe, zapletitve in zapleti pri posegih			
<i>Občasni:</i>	udarnina		
<i>Redki:</i>	preobčutljivost predhodno obsevanih predelov, obsevalni pnevmonitis		

¹ Kot je bilo poročano pri spremljanju paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, po začetku trženja.

² Pogostnost pnevmonitisa je izračunana na osnovi združenih podatkov pri 1.310 bolnikih v kliničnih preskušanjih, ki so prejeli monoterapijo s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, pri raku dojke in drugih indikacijah.

³ Na podlagi laboratorijskih ocen: največja stopnja mielosupresije (zdravljena populacija).

⁴ Pri nekaterih bolnikih, ki so predhodno prejeli kapecitabin.

Opis izbranih neželenih učinkov

V tem poglavju so opisani najpogostejši in klinično pomembni neželeni učinki paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina.

Neželeni učinki so bili ocenjeni pri 229 bolnikih z metastatskim rakom dojke, zdravljenih z 260 mg/m² paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, enkrat na tri tedne v ključni klinični študiji faze III (paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, kot monoterapija).

Neželeni učinki so bili ocenjeni pri 421 bolnikih z metastatskim rakom trebušne slinavke, zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, v kombinaciji z gemcitabinom (125 mg/m² paklitakseal, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina v kombinaciji z gemcitabinom v odmerku 1.000 mg/m² 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla) in 402 bolnikih, zdravljenih z monoterapijo z gemcitabinom, ki so prejeli sistemsko zdravljenje prve izbire za metastatski adenokarcinom trebušne slinavke (paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabin).

Neželeni učinki so bili ocenjeni tudi pri 514 bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina v kombinaciji s karboplatinom (100 mg/m² paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, 1., 8. in 15. dan vsakega 21-dnevnega cikla, v kombinaciji s karboplatinom 1. dan vsakega cikla) v randomiziranem, kontroliranem kliničnem preskušanju faze III (paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatin). Toksičnost taksana, o kateri so poročali bolniki, so ocenjevali s 4 podlestvicami vprašalnika Funkcionalno ocenjevanje terapije raka (FACT)-taksan. Z analizo večkrat izmerjenih spremenljivk so bile 3 od štirih podlestvic (periferna nevropatija, bolečina v rokah/nogah in sluh) v korist zdravlila Abraxane in karboplatinu ($p \leq 0,002$). Pri preostali podlestvici (edemi) ni bilo razlik med skupinami zdravljenja.

Infekcijske in parazitske bolezni

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabin

O sepsi so poročali pri 5 % bolnikov z nevtropenijo ali brez nje, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, v kombinaciji z gemcitabinom med preskušanjem pri adenokarcinomu trebušne slinavke. Izmed 22 primerov sepse, o katerih so poročali pri bolnikih zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina v kombinaciji z gemcitabinom, je bil pri 5 bolnikih izid smrten. Zaplete zaradi osnovne bolezni, raka trebušne slinavke, zlasti biliarno obstrukcijo ali prisotnost biliarnega stenta, so prepoznali kot pomembne dejavnike, ki prispevajo k nastanku sepse. Če bolnik postane febrilen (ne glede na število nevtrofilcev), uvedite zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki. Pri febrilni nevtropeniji prekinite zdravljenje s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina in gemcitabinom, dokler vročina ne izzveni in ni $ANC \geq 1.500$ celic/mm³, nato nadaljujte zdravljenje z zmanjšano ravniyo odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, kot monoterapija pri metastatskem raku dojke

Nevtropenija je bila najbolj opazna pomembna hematološka toksičnost (o njej so poročali pri 79 % bolnikov), bila je hitro reverzibilna in odvisna od odmerka; o levkopeniji so poročali pri 71 % bolnikov. Nevtropenija 4. stopnje (< 500 celic/mm³) se je pojavila pri 9 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina. Febrilna nevtropenija se je pojavila pri štirih bolnikih, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina. Anemijo ($Hb < 10$ g/dl) so opazili pri 46 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina; v treh primerih pa je bila huda ($Hb < 8$ g/dl). Limfopenija se je pojavila pri 45 % bolnikov.

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabin

Preglednica 7 kaže pogostnost in resnost hematoloških laboratorijskih nenormalnosti pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, v kombinaciji z gemcitabinom ali samo z gemcitabinom.

Preglednica 7: Hematološke laboratorijske nenormalnosti pri preskušanju adenokarcinoma trebušne slinavke

	paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina (125 mg/m ²)/gemcitabin		gemcitabin	
	1.–4. stopnje (%)	3.–4. stopnje (%)	1.–4. stopnje (%)	3.–4. stopnje (%)
anemija ^{a,b}	97	13	96	12
nevtropenija ^{a,b}	73	38	58	27
trombocitopenija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 bolnikov ocenjenih v skupini, zdravljeni s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, in gemcitabinom

^b 388 bolnikov ocenjenih v skupini, zdravljeni z gemcitabinom

^c 404 bolniki ocenjeni v skupini, zdravljeni s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, in gemcitabinom

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatin

O anemiji in trombocitopeniji so pogostejše poročali v skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina in karboplatinom kot v skupini z zdravilom Taxol in karboplatinom (54 % v primerjavi z 28 % oziroma 45 % primerjavi s 27 %).

Bolezni živčevja

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina kot monoterapija pri metastatskem raku dojk

Na splošno je bila pri bolnikih, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, pogostnost in resnost nevrotoksičnosti odvisna od odmerka. Periferno nevropatijo (večinoma senzorično nevropatijo 1. ali 2. stopnje) so opazili pri 68 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina. Od teh je bilo 10 % primerov 3. stopnje in nobenega primera 4. stopnje.

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabin

Pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina v kombinaciji z gemcitabinom, je bil mediani čas do prvega nastopa periferne nevropatije 3. stopnje 140 dni. Mediani čas do izboljšanja za vsaj eno stopnjo je bil 21 dni, mediani čas do izboljšanja s periferne nevropatije 3. stopnje na 0. ali 1. stopnjo pa je bil 29 dni. Od bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi periferne nevropatije, jih je lahko 44 % (31 od 70 bolnikov) nadaljevalo s prejemanjem paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina v zmanjšanem odmerku. Noben bolnik, zdravjen s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina v kombinaciji z gemcitabinom, ni imel periferne nevropatije 4. stopnje.

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatin

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina in karboplatinom, je bil mediani čas do prvega pojava periferne nevropatije 3. stopnje, povezane z zdravljenjem, 121 dni, mediani čas do izboljšanja periferne nevropatije 3. stopnje, povezane z zdravljenjem, na 1. stopnjo pa 38 dni. Noben bolnik, zdravjen s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina in karboplatinom, ni imel periferne nevropatije 4. stopnje.

Očesne bolezni

V obdobju spremljanja po prihodu zdravila na trg obstajajo redka poročila o zmanjšani ostrini vida zaradi cistoidnega makularnega edema med zdravljenjem s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina (glejte poglavje 4.4).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabin

Pnevmonitis se je pojavil pri 4 % bolnikov, kadar so bolniki prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina skupaj z gemcitabinom. Od 17 primerov pnevmonitisa, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina skupaj z gemcitabinom, je bil pri dveh bolnikih izid smrti. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa. Po izključitvi infekcijske etiologije in postavitvi diagnoze pnevmonitisa je treba trajno ukiniti zdravljenje s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina in gemcitabinom in nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje in podporne ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Bolezni prebavil

Abraxane kot monoterapija pri metastatskem raku dojk

Navzea se je pojavila pri 29 % bolnikov, diareja pa pri 25 % bolnikov.

Bolezni kože in podkožja

Abraxane kot monoterapija pri metastatskem raku dojke

Alopecijo so opazili pri > 80 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina. Večina primerov alopecije se je pojavila manj kot en mesec po uvedbi paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina. Izrazito izpadanje las (≥ 50 %) se pričakuje pri večini bolnikov, pri katerih se pojavi alopecija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina kot monoterapija pri metastatskem raku dojke

Artralgiya se je pojavila pri 32 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, od tega je bilo 6 % hudih primerov. Mialgiya se je pojavila pri 24 % bolnikov, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, od tega je bilo 7 % hudih primerov. Simptomi, ki so bili večinoma prehodne narave, so se navadno pojavili tri dni po prejemu paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina in izginili v enem tednu.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina kot monoterapija pri metastatskem raku dojke

Pediatrična populacija

Študija je vključevala 106 bolnikov, od tega so bili 104 pediatrični bolniki stari od 6 mesecev do manj kot 18 let (glejte poglavje 5.1). Pri vsakem bolniku je bil prisoten vsaj en neželeni učinek.

Najpogostejše poročani neželeni učinki so vključevali nevtropenijo, anemijo, levkopenijo in pireksijo. Resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri več kot 2 bolnikih, so pireksija, bolečine v hrbtu, periferni edem in bruhanje. Pri omejenem številu pediatričnih bolnikov, zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, niso odkrili nobenih novih varnostnih signalov, varnostni profil teh bolnikov pa je bil podoben varnostnemu profilu pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanega protistrupa za prevelik odmerek paklitaksela. V primeru prevelikega odmerka mora biti bolnik pod strogim nadzorom. Zdravljenje mora biti usmerjeno glede na večje pričakovane toksične učinke, kot so zavrtje delovanja kostnega mozga, mukozitis in periferna nevropatija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), taksani, oznaka ATC: L01CD01

Mehanizem delovanja

Paklitaksel je antimikrotubulno sredstvo, ki pospešuje sestavljanje mikrotubulov iz dimerov tubulina in jih stabilizira s preprečevanjem njihove depolimerizacije. Stabilizacija mikrotubulov zavira normalno dinamično reorganizacijo mikrotubularne mreže, ki je nujna za življenjsko pomembne celične funkcije v interfazi in mitoz. Paklitaksel prav tako povzroča nenormalne skupke ali »svežnje« mikrotubulov tekom celotnega celičnega ciklusa in večkratne astere mikrotubulov med mitozo.

Zdravilo Pazenir vsebuje paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, velike približno 130 nm, kjer je paklitaksel prisoten v nekristalni, amorfni obliki. Po intravenskem dajanju se nanodelci hitro razkrojijo v topne komplekse paklitaksela, vezanega na albumin, velikosti približno 10 nm. Znano je, da albumin posreduje endotelijsko kaveolarno transcitozo sestavin plazme; *in vitro* študije pa so pokazale, da prisotnost albumina izboljša transport paklitaksela preko endotelijskih celic. Obstaja hipoteza, da ta izboljšani transendotelijski kaveolarni transport posreduje albuminski receptor gp-60, in da izboljšano akumulacijo paklitaksela v območju tumorja povzroča izločena, albumin-vezajoča beljakovina, kislja, bogata s cisteinom (SPARC – Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine).

Klinična učinkovitost in varnost

Karcinom dojk

Podatki o 106 bolnikih, ki so jih zbrali v dveh odprtih študijah z eno skupino in o 454 bolnikih, ki so jih zdravili v randomizirani primerjalni študiji faze III, podpirajo uporabo paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, pri metastatskem raku dojk. Ti podatki so predstavljeni spodaj.

Odprta študija z eno skupino

V eni študiji so paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, dajali kot 30-minutno infuzijo v odmerku 175 mg/m² 43 bolnikom z metastatskim rakom dojk. Pri drugi študiji so uporabili odmerek 300 mg/m² kot 30-minutno infuzijo pri 63 bolnikih z metastatskim rakom dojk. Bolniki so bili zdravljeni brez steroidne premedikacije ali načrtovane podpore z G-CSF. Cikluse so prejeli v razmikih 3 tednov. Stopnji odzivnosti pri vseh bolnikih sta bili 39,5 % (95-% IZ: 24,9 % - 54,2 %) oziroma 47,6 % (95-% IZ: 35,3 % - 60,0 %). Mediani čas do napredovanja bolezni je bil 5,3 meseca (175 mg/m²; 95-% IZ: 4,6 - 6,2 meseca) in 6,1 meseca (300 mg/m²; 95-% IZ: 4,2 - 9,8 meseca).

Randomizirana primerjalna študija

To študijo so izvedli v več centrih pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, ki so vsake 3 tedne prejeli paklitaksel kot samostojno zdravilo, ali kot paklitaksel na bazi topila v odmerku 175 mg/m² v obliki 3-urne infuzije s premedikacijo za preprečitev preobčutljivosti (N = 225) ali pa kot paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, v odmerku 260 mg/m² v obliki 30-minutne infuzije brez premedikacije (N = 229).

Pri vstopu v študijo je imelo 64 % bolnikov zmanjšano telesno zmogljivost (ECOG 1 ali 2), 79 % jih je imelo visceralne metastaze in 76 % jih je imelo > 3 mesta metastaz. Predhodne kemoterapije ni prejelo 14 % bolnikov, 27 % jih je prejelo kemoterapijo samo kot dodatno zdravljenje, 40 % samo v metastatskem stanju in 19 % v metastatskem stanju in kot dodatno zdravljenje. Zdravilo v preskušanju kot zdravljenje druge ali kasnejše izbire je prejelo 59 % bolnikov. Antracikline je predhodno dobilo 77 % bolnikov.

V spodnji preglednici so prikazani rezultati stopenj celokupnega odziva, časa do napredovanja bolezni, preživetja brez poslabšanja bolezni in preživetja za bolnike, ki so prejeli več kot prvo linijo zdravljenja.

Preglednica 8: Rezultati stopenj celokupnega odziva, mediane časa do napredovanja bolezni in preživetja brez napredovanja bolezni, kot jih je ocenil raziskovalec

Spremenljivka učinkovitosti	Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina (260 mg/m ²)	Paklitaksel na bazi topila (175 mg/m ²)	p-vrednost
<i>Stopnja odziva [95-% IZ] (%)</i>			
več kot prva linija zdravljenja	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Mediana časa do napredovanja bolezni [95-% IZ] (tedni)</i>			
več kot prva linija zdravljenja	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediana preživetja brez napredovanja bolezni [95-% IZ] (tedni)</i>			
več kot prva linija zdravljenja	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Preživetje [95-% IZ] (tedni)</i>			
več kot prva linija zdravljenja	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Ti podatki temeljijo na poročilu klinične študije: CA012-0 Dodatek datiran kot zadnji (23. marec 2005)

^a Hi-kvadrat test

^b Log-rank test

Pri 229 bolnikih, ki so bili zdravljeni s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, v randomiziranem kontroliranem kliničnem preskušanju, so ocenili varnost zdravljenja. Nevrotoksičnost zaradi paklitaksela so vrednotili na osnovi izboljšanja za eno stopnjo pri bolnikih s periferno nevropatijo 3. stopnje kadarkoli med zdravljenjem. Naravni potek periferne nevropatije do resolucije na izhodiščno raven zaradi kumulativne toksičnosti paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, po > 6 zdravljenjih ni bil raziskan in ostaja neznan.

Adenokarcinom trebušne slinavke

Pri 861 bolnikih so opravili multicentrično, multinacionalno, randomizirano, odprto študijo, v kateri so primerjali zdravljenje s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabinom z monoterapijo z gemcitabinom kot zdravljenjem prve izbire pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke. Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, so dajali bolnikom (N = 431) v obliki intravenske infuzije v času 30-40 minut v odmerku 125 mg/m², nato je sledil gemcitabin v obliki intravenske infuzije v času 30-40 minut v odmerku 1.000 mg/m², ki so ju bolniki prejeli 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla. V skupini zdravljenja s primerjalnim zdravilom so bolnikom (N = 430) dajali monoterapijo z gemcitabinom v skladu s priporočenim odmerkom in shemo zdravljenja. Zdravljenje je trajalo do napredovanja bolezni ali razvoja nesprejemljive toksičnosti. Od 431 bolnikov z adenokarcinomom trebušne slinavke, ki so bili randomizirani na prejetje paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, skupaj z gemcitabinom, jih je bila večina (93 %) belcev, 4 % črncev in 2 % Azijcev. 16 % jih je imelo oceno stanja zmogljivosti po Karnofskem (KPS) 100; 42 % jih je imelo KPS 90; 35 % jih je imelo KPS 80; 7 % jih je imelo KPS 70 in < 1 % bolnikov pa je imelo KPS manjšo od 70. Bolniki z velikim kardiovaskularnim tveganjem, anamnezo bolezni perifernih arterij in/ali boleznimi veziva in/ali intersticijsko boleznijo pljuč so bili izključeni iz študije.

Mediana trajanja zdravljenja v skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabinom je bila 3,9 meseca, v skupini z gemcitabinom pa 2,8 meseca. V skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabinom je 32 % bolnikov prejelo 6 ali več mesecev zdravljenja, v skupini z gemcitabinom pa 15 %. V zdravljeni populaciji je bila mediana relativne intenzivnosti odmerka gemcitabina v skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabinom 75 %, v skupini z gemcitabinom pa 85 %. Mediana relativne intenzivnosti odmerka paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, je bila 81 %. V skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce

humanega serumskega albumina/gemcitabinom je bil mediani kumulativni odmerek gemcitabina, ki ga je prejel bolnik, večji (11.400 mg/m²) kot v skupini z gemcitabinom (9.000 mg/m²).

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS – overall survival). Ključna sekundarna cilja sta bila čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) in stopnja celokupnega odziva (ORR – overall response rate), oba so ocenili z neodvisnim, centralnim, slepim radiološkim pregledom po smernicah RECIST (različica 1.0).

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz randomizirane študije pri bolnikih z adenokarcinomom trebušne slinavke (populacija z namenom zdravljenja)

	Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina (125 mg/m ²)/gemcitabin (N = 431)	Gemcitabin (N = 430)
Celokupno preživetje		
Število smrti (%)	333 (77)	359 (83)
Mediana celokupnega preživetja, meseci (95-% IZ)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95-% IZ) ^a	0,72 (0,617, 0,835)	
p-vrednost ^b	< 0,0001	
Preživetje % (95-% IZ) pri		
1 letu	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 letih	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celokupnega preživetja (meseci)	14,8	11,4
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Smrt ali napredovanje bolezni, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni, meseci (95-% IZ)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95-% IZ) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
p-vrednost ^b	< 0,0001	
Stopnja celokupnega odziva		
Potrjen popoln ali delen celokupni odziv, n (%)	99 (23)	31 (7)
95-% IZ	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95-% IZ)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-vrednost (test hi kvadrat)	< 0,0001	

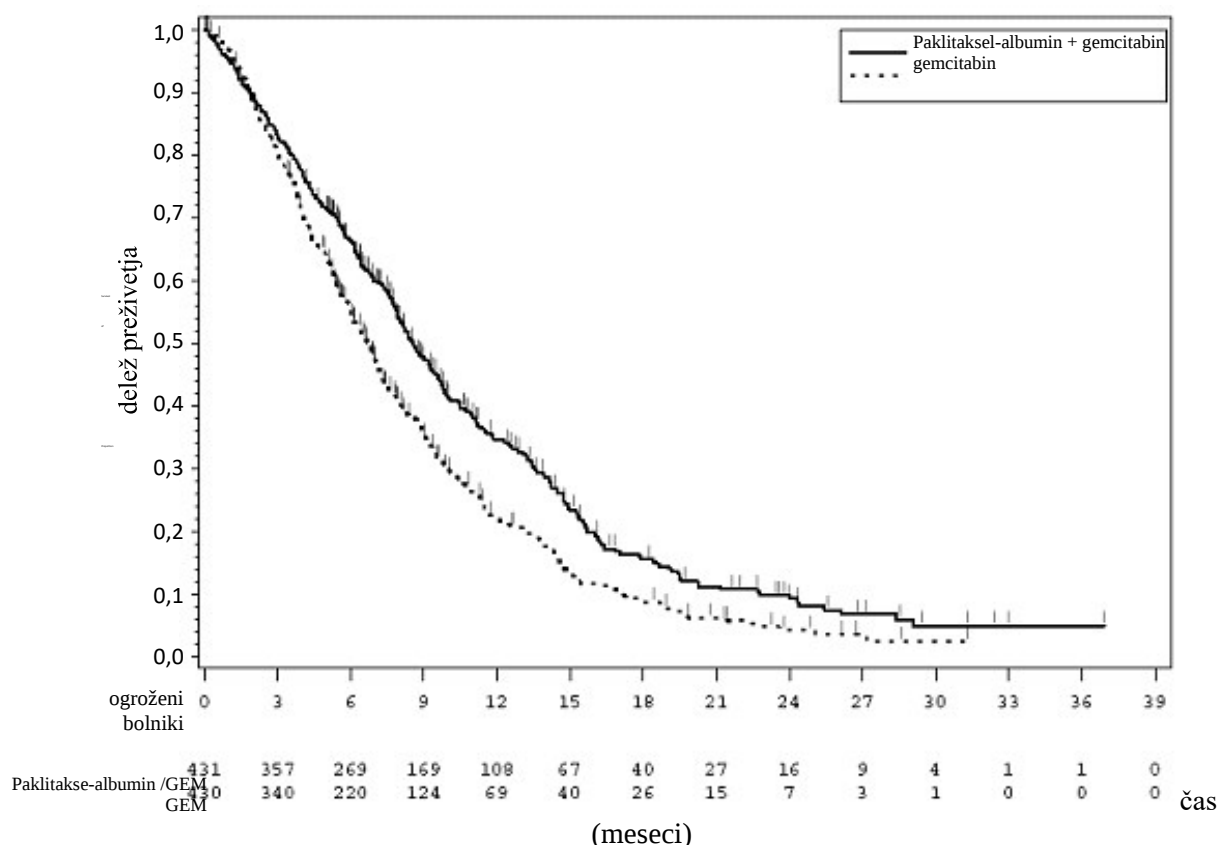
IZ = interval zaupanja, HR_{A+G/G} = razmerje tveganja za paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina+gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G/pG} = razmerje stopnje odziva na paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina+gemcitabin/gemcitabin

^a stratificirani Coxov model proporcionalnega tveganja

^b stratificirani test log-rank, stratificiran po zemljepisnem območju (Severna Amerika proti drugim), KPS (70 do 80 proti 90 do 100) in prisotnosti metastaz v jetrih (da proti ne).

Celokupno preživetje se je statistično značilno izboljšalo pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabinom, v primerjavi z zdravljenimi samo z gemcitabinom, pri čemer se je mediano celokupno preživetje zvečalo za 1,8 meseca, celokupno zmanjšanje tveganja smrti je bilo 28 %, enoletno preživetje se je zvečalo za 59 %, dvoletno preživetje pa za 125 %.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja)



Učinki zdravljenja na celokupno preživetje so bili ugodnejši v skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabinom v večini vnaprej določenih podskupin (ki so vključevale spol, KPS, zemljepisno območje, primarno lokacijo raka trebušne slinavke, stadij ob diagnozi, prisotnost metastaz v jetrih, prisotnost peritonealne karcinomatose, predhodni Whipplev postopek, prisotnost biliarnega stenta v izhodišču, prisotnost pljučnih metastaz in število lokacij z metastazami). Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je bilo razmerje tveganja (HR) za preživetje v skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabinom in v skupini z gemcitabinom 1,08 (95-% IZ 0,653; 1,797). Pri bolnikih z normalno izhodiščno ravniyo CA 19-9 je bilo razmerje tveganja za preživetje 1,07 (95-% IZ 0,692; 1,661).

Pri bolnikih, zdravljenih s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/gemcitabinom, v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili samo z gemcitabinom, se je preživetje brez napredovanja bolezni statistično značilno izboljšalo, mediano preživetje brez napredovanja bolezni se je podaljšalo za 1,8 meseca.

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri 1.052 bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stadija IIIB/IV, ki prej še niso prejeli kemoterapije, so opravili multicentrično, randomizirano, odprto študijo. V študiji so primerjali paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, v kombinaciji s karboplatinom, s paklitakselom na bazi topila v kombinaciji s karboplatinom kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Več kot 99 % bolnikov je imelo telesno zmogljivost po ECOG (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ali 1. Bolnike s predhodno nevropatijo ≥ 2 . stopnje ali resnimi medicinskimi dejavniki tveganja v zvezi s katerim koli pomembnim organskim sistemom so izključili. Bolnikom (N = 521) so dajali paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, v obliki intravenske infuzije 30 minut v odmerku 100 mg/m^2 1., 8. in 15. dan vsakega 21-dnevnega cikla brez kakršne koli steroidne premedikacije in brez profilakse z granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem. Takoj po končanem dajanju paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, so bolnikom samo 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla dali karboplatin intravensko v odmerku $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$. Paklitaksel

na bazi topila so bolnikom (N = 531) dali v odmerku 200 mg/m² v obliki intravenske infuzije, ki je tekla 3 ure, s standardno premedikacijo, takoj nato je sledil karboplatin intravensko v odmerku AUC = 6 mg•min/ml. Vsako zdravilo so dali 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla. V obeh skupinah študije so zdravila dajali do napredovanja bolezni ali nastanka nesprejemljive toksičnosti. Mediano število ciklov zdravljenja, ki so jih bolniki prejeli v obeh skupinah študije, je bilo 6.

Primarni cilj študije je bil stopnja celokupnega odziva, opredeljena kot odstotni delež bolnikov, ki so dosegli objektivni potrjen popoln odziv ali delen odziv na podlagi neodvisnega, centralnega, slepega radiološkega pregleda po smernicah RECIST (različica 1.0). Bolniki v skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatinom so imeli značilno višjo stopnjo celokupnega odziva kot bolniki v kontrolni skupini: 33 % proti 25 %, p = 0,005 (Preglednica 10). V skupini s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatinom se je stopnja celokupnega odziva (ORR – Overall Response Rate) značilno razlikovala od kontrolne skupine pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom s ploščatocelično histologijo (N = 450, 41 % proti 24 %, p < 0,001), vendar se ta razlika ni prenesla v razliko v preživetju brez napredovanja bolezni (PFS – Progression Free Survival) ali v celokupnem preživetju (OS – Overall Survival). Razlike v ORR med zdravljenima skupinama pri bolnikih z neploščatocelično histologijo ni bilo (N = 602, 26 % proti 25 %, p = 0,808).

Preglednica 10: Stopnja celokupnega odziva v randomiziranem preskušanju pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (populacija z namenom zdravljenja)

Parameter učinkovitosti	Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina (100 mg/m ² /teden) + karboplatin (N = 521)	Paklitaksel na bazi topila (200 mg/m ² vsake 3 tedne) + karboplatin (N = 531)
Stopnja celokupnega odziva (neodvisen pregled)		
potrjen popoln ali delen celokupen odziv, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95-% IZ (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p _A /p _T (95,1-% IZ)	1,313 (1,082; 1,593)	
p-vrednost ^a	0,005	

IZ = interval zaupanja; HR_{A/T} = razmerje tveganja za paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatin proti paklitakselu na bazi topila/karboplatinu; p_A/p_T = razmerje odzivnosti paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatina proti paklitakselu na bazi topila/karboplatinu.

^a p-vrednost temelji na testu hi-kvadrat.

Med obema skupinama zdravljenja ni bilo statistično značilne razlike v preživetju brez napredovanja bolezni (s slepim radiološkim pregledom) in celokupnim preživetjem. Opravili so analizo neinferiornosti za PFS in OS ob vnaprej določeni meji neinferiornosti 15 %. Kriterij neinferiornosti je bil izpolnjen tako za PFS kot za OS z zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja za pridruženi razmerji tveganja, ki sta bili manjši od 1,176 (Preglednica 13).

Preglednica 11: Ne-inferiornostne analize preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja v randomiziranem preskušanju nedrobnoceličnega pljučnega raka (populacija z namenom zdravljenja)

Paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina (100 mg/m ² /teden) + karboplatin (N = 521)			Paklitaksel na bazi topila (200 mg/m ² vsake 3 tedne) + karboplatin (N = 531)
Parameter učinkovitosti			
Preživetje brez napredovanja bolezni ^a (neodvisen pregled)			
smrt ali napredovanje bolezni, n (%)		429 (82 %)	442 (83 %)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (95-% IZ) (mesece)		6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95-% IZ)		0,949 (0,830; 1,086)	
Celokupno preživetje			
število smrti, n (%)		360 (69 %)	384 (72 %)
mediana celokupnega preživetja (95-% IZ) (mesece)		12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95.1-% IZ)		0,922 (0,797; 1,066)	

IZ = interval zaupanja; HR_{A/T} = razmerje tveganja za paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatin proti paklitakselu na bazi topila/karboplatinu; p_{A/pT} = razmerje odzivnosti paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina/karboplatina proti paklitakselu na bazi topila/karboplatinu.

^a Na podlagi metodoloških premislekov EMA za PFS, manjkajoča opazovanja ali uvedba poznejšega novega zdravljenja niso bili uporabljeni kot delno znani podatki.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.2).

Multicentrična, odprta študija ABI-007-PST-001 za ugotovitev odmerka faze I/II za ocenjevanje varnosti, prenašanja in predhodne učinkovitosti tedenskega odmerka paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, pri pediatričnih bolnikih s ponavljajočimi se ali neodzivnimi čvrstimi tumorji je vključevala 106 bolnikov, starih ≥ 6 mesecev in ≤ 24 let.

V študiji faze I, ki je vključevala skupno 64 bolnikov, starih od 6 mesecev in manj kot 18 let, je bil določen največji tolerančni odmerek (MTD - *maximum tolerated dose*), ki znaša 240 mg/m², in so ga dajali v obliki 30-minutne intravenske infuzije 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

V študijo faze II je bilo za ocenjevanje protitumorske aktivnosti na podlagi celokupne stopnje odziva (ORR - *overall response rate*) z uporabo dvostopenjske zasnove minimaks po Simonu vključenih 42 bolnikov s ponavljajočim se ali neodzivnim Ewingovim sarkomom, nevroblastomom ali rabdomiosarkomom, starih od 6 mesecev do 24 let. Od 42 bolnikov je bil 1 bolnik star < 2 leti, 27 jih je bilo starih med ≥ 2 in < 12 let, 12 med ≥ 12 in < 18 let, 2 odrasla bolnika pa sta bila stara med ≥ 18 in 24 let.

Mediano število ciklov zdravljenja, ki so jih prejeli bolniki pri največjem tolerančnem odmerku (MTD), je bilo 2. Od 41 bolnikov, ki so bili primerni za ocenjevanje učinkovitosti na 1. stopnji, je bil pri 1 bolniku iz skupine bolnikov z rabdomiosarkomom (N = 14) potrjen delni odziv, ki se je končal s celokupno stopnjo odziva 7,1 % (95-odstotni IZ: 0,2, 33,9). V skupini bolnikov z Ewingovim sarkomom (N = 13) in skupini bolnikov z nevroblastomom (N = 14) niso potrdili niti popolnega odziva niti delnega odziva. Nobena skupina študije ni napredovala na 2. stopnjo zaradi neizpolnjevanja v protokolu opredeljene zahteve glede potrjenega odziva pri ≥ 2 bolnikih.

Mediana celokupnega preživetja, vključno z enoletnim obdobjem spremljanja, je bila 32,1 tedna (95-% IZ: 21,4, 72,9) v skupini z Ewingovim sarkomom, 32,0 tednov (95-% IZ: 12, ni ugotovljeno) v skupini z nevroblastomom in 19,6 tedna (95-% IZ: 4, 25,7) v skupini z rabdomiosarkomom.

Celokupni varnostni profil paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, pri pediatričnih bolnikih je bil skladen z znanim varnostnim profilom paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, pri odraslih (glejte poglavje 4.8). Ti rezultati kažejo, da paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, v monoterapiji nima pomembne klinične učinkovitosti ali koristnega učinka za preživetje, ki bi utemeljevala nadaljnje razvijanje pri pediatrični populaciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V kliničnih študijah je bila določena farmakokinetika celokupnega paklitaksela po 30-in 180-minutni infuziji paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, pri odmerkih od 80 do 375 mg/m². Izpostavljenost paklitakselu (AUC) je naraščala linearno od 2.653 na 16.736 ng.hr/ml, po odmerjanju od 80 do 300 mg/m².

V študiji z bolniki z napredujočimi čvrstimi tumorji so primerjali farmakokinetične lastnosti paklitaksela po intravenskem dajanju paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, v odmerku 260 mg/m² 30 minut in lastnosti po injiciranju paklitaksela na bazi topila 175 mg/m² tekom 3 ur. Na podlagi nerazdelčne farmakokinetične analize je bil plazemski očistek paklitaksela s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, večji (43 %) kot očistek po injiciranju paklitaksela na bazi topila, prav tako pa je bil večji tudi volumen porazdelitve (53 %). Razlik v terminalnih razpolovnih časih ni bilo.

V študiji s ponavljajočimi odmerki z 12 bolniki, ki so prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, intravensko v odmerku 260 mg/m², je bila variabilnost AUC med bolniki 19 % (razpon = 3,21 %-37,70 %). Po več ponovitvah ciklov zdravljenja ni bilo podatka o kopičenju paklitaksela.

Porazdelitev

Po dajanju paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, bolnikom s čvrstimi tumorji se paklitaksel enakomerno porazdeli v krvne celice in plazmo ter je v veliki meri vezan na plazemske beljakovine (94 %).

Vezava paklitaksela na beljakovine po dajanju paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, je bila ocenjena z ultrafiltracijo v študiji intraindividualne primerjave bolnikov. Delež prostega paklitaksela je bil značilno višji pri paklitakselu, vezanem na nanodelce humanega serumskega albumina, (6,2 %) kot pri paklitakselu na bazi topila (2,3 %). To je povzročilo značilno večjo izpostavljenost nevezanemu paklitakselu s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, v primerjavi s paklitakselom na bazi topila, čeprav je bila celotna izpostavljenost primerljiva. To je verjetno posledica dejstva, da paklitaksel v zdravilu, za razliko od paklitaksela na bazi topila, ni ujet v Cremophor EL micelle. Kot je navedeno v objavljeni literaturi, *in vitro* študije o vezavi na beljakovine humanega seruma (ob uporabi paklitaksela v koncentracijah, ki so segale od 0,1 do 50 µg/ml), kažejo, da prisotnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ali difenhidramina ni vplivala na vezavo paklitaksela na beljakovine.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je celotni volumen porazdelitve približno 1741 l; velik volumen porazdelitve kaže na obsežno ekstravaskularno porazdelitev in/ali vezavo paklitaksela v tkivih.

Biotransformacija in izločanje

Kot je navedeno v objavljeni literaturi, *in vitro* študije z mikrosomi humanih jeter in rezin tkiva kažejo, da se paklitaksel večinoma metabolizira v 6 α -hidroksipaklitaksel in v dva manjša metabolita, in sicer, 3'-*p*-hidroksipaklitaksel in 6 α -3'-*p*-dihidroksipaklitaksel. Formacijo teh hidroksiliranih metabolitov katalizirajo izoenzimi CYP2C8, -CYP3A4 ter oba -CYP2C8 in -CYP3A4.

Pri bolnikih z metastatskim rakom dojke je po 30 minutni infuziji paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, v odmerku 260 mg/m² povprečna vrednost kumulativnega izločanja nespremenjene učinkovine z urinom predstavljala 4 % celotnega danega odmerka z manj kot 1 % v

obliki presnovkov 6 α -hidroksipaklitaksela in 3'-*p*-hidroksipaklitaksela, kar kaže na obsežen neledvični očistek. Paklitaksel se izloča večinoma s presnovo v jetrih in z izločanjem z žolčem.

V mejah kliničnih odmerkov od 80 do 300 mg/m² je povprečni plazemski očistek paklitaksela med 13 in 30 l/h/m², povprečni končni razpolovni čas pa je med 13 in 27 urami.

Okvara jeter

Učinek okvare jeter na populacijsko farmakokinetiko paklitaksela, vezanega na nanodelce humanega serumskega albumina, so proučevali pri bolnikih z napredovalimi čvrstimi tumorji. V to analizo so bili vključeni bolniki z normalnim delovanjem jeter ($n = 130$) in s predobstoječo blago ($n = 8$), zmerno ($n = 7$) ali hudo ($n = 5$) okvaro jeter (po merilih delovne skupine za disfunkcijo organov Nacionalnega inštituta za raka (*NCI Organ Dysfunction Working Group*)). Rezultati kažejo, da blaga okvara jeter (celokupni bilirubin > 1 do $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko paklitaksela. Bolniki z zmerno (celokupni bilirubin $> 1,5$ do $\leq 3 \times \text{ULN}$) ali hudo (celokupni bilirubin > 3 do $\leq 5 \times \text{ULN}$) okvaro jeter imajo 22 % do 26 % zmanjšanje največje hitrosti izločanja paklitaksela in približno 20 % zvečanje povprečne AUC paklitaksela v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Okvara jeter ne vpliva na povprečno $C_{\max}$ paklitaksela. Poleg tega izločanje paklitaksela kaže obratno korelacijo s celokupnim bilirubinom in pozitivno korelacijo s serumskim albuminom.

Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje kaže, da ni korelacije med delovanjem jeter (na katerega so sklepali iz izhodiščne koncentracije albumina ali koncentracije celokupnega bilirubina) in nevtropenijo po prilagoditvi na izpostavljenost paklitakselu, vezanem na nanodelce humanega serumskega albumina.

Za bolnike s celokupnim bilirubinom $> 5 \times \text{ULN}$ ali za bolnike z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke farmakokinetični podatki niso na voljo (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

V analizo populacijske farmakokinetike so vključili bolnike z normalnim delovanjem ledvic ($n = 65$) in s predobstoječo blago ($n = 61$), zmerno ($n = 23$) ali hudo ($n = 1$) okvaro ledvic (po merilih osnutka smernic Ameriške agencije za hrano in zdravila (FDA) 2010). Blaga do zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 do < 90 ml/min) ni klinično pomembno vplivala na največjo hitrost izločanja paklitaksela in sistemsko izpostavljenost paklitakselu (AUC in $C_{\max}$). Farmakokinetični podatki so nezadostni pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in niso na voljo pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo.

Starostniki

V analizo populacijske farmakokinetike za paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, so bili vključeni bolniki, stari od 24 do 85 let. Analiza kaže, da starost ne vpliva značilno na največjo hitrost izločanja paklitaksela in sistemsko izpostavljenost paklitakselu (AUC in $C_{\max}$).

Farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje z uporabo podatkov s 125 bolnikov z napredovalimi čvrstimi tumorji kaže, da utegnejo biti bolniki, stari 65 let in več, dovzetnejši za nastanek nevtropenije v prvem ciklu zdravljenja, čeprav starost ne vpliva na izpostavljenost paklitakselu v plazmi.

Pediatrična populacija

V fazi I študije faze I/II pri bolnikih s ponavljajočimi se ali neodzivnimi čvrstimi tumorji je bila pri 64 bolnikih (starih od 2 do ≤ 18 let) določena farmakokinetika paklitaksela po 30-minutnem intravenskem dajanju zdravila pri odmerkih od 120 mg/m² do 270 mg/m². Po povečanju odmerka s 120 mg/m² na 270 mg/m² je povprečna vrednost AUC_(0-inf) paklitaksela znašala od 8867 do 14361 ng*hr/ml, $C_{\max}$ pa od 3488 do 8078 ng/ml.

Na odmerek normalizirane vrednosti največje izpostavljenosti zdravilu so bile primerljive v proučevanem območju odmerkov, vendar pa so bile na odmerek normalizirane celokupne vrednosti izpostavljenosti zdravilu primerljive zgolj v vrednostih od 120 mg/m² do 240 mg/m², z nižjo, na

odmerek normalizirano AUC_{∞} pri ravni odmerka 270 mg/m^2 . Pri največjem tolerančnem odmerku v vrednosti 240 mg/m^2 je bil povprečni očistek $19,1 \text{ l/h}$, povprečni končni razpolovni čas pa $13,5$ ure.

Pri otrocih in mladostnikih se je izpostavljenost paklitakselu povečala z zvečanjem odmerka, tedenska izpostavljenost zdravilu pa je bila večja kot pri odraslih bolnikih.

Drugi intrinzični dejavniki

Analize populacijske farmakokinetike za paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, kažejo, da spol, rasa (azijska proti beli) in vrsta čvrstih tumorjev nimajo klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost paklitakselu (AUC in $C_{\max}$). Bolniki, ki so tehtali 50 kg , so imeli AUC paklitaksela približno 25% manjšo kot tisti, ki so tehtali 75 kg . Klinični pomen teh ugotovitev je negotov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial paklitaksela ni bil preučevan. Z ozirom na objavljeno literaturo pa je paklitaksel potencialno kancerogen in genotoksičen v kliničnih odmerkih, glede na farmakodinamični mehanizem delovanja. Paklitaksel se je izkazal za klastogenega v *in vitro* (kromosomske spremembe v humanih limfocitih) in *in vivo* okolju (mikronukleusni test pri miših). Paklitaksel se je izkazal za genotoksičnega v *in vivo* okolju (mikronukleusni test pri miših), a ni kazal učinkov mutagenega delovanja v Ames testu ali pri preskušanju genetske mutacije na jajčnikih kitajskega hrčka (CHO/HGPRT).

Paklitaksel v odmerkih, manjših od terapevtskega odmerka pri ljudeh, so povezovali z nizko plodnostjo, kadar so ga dajali samcem in samicam podgan pred parjenjem in med njim, in fetalno toksičnostjo pri podganah. Študije s paklitakselom, vezanim na nanodelce humanega serumskega albumina, na živalih so pokazale ireverzibilne, toksične učinke na moške reproduktivne organe pri klinično pomembnih stopnjah izpostavljenosti.

Paklitaksel in/ali njegovi presnovki so se izločali v mleko doječih podgan. Po intravenskem dajanju radioaktivno označenega paklitaksela podganam na 9. in 10. dan po kotitvi so bile koncentracije radioaktivnosti v mleku večje kot v plazmi in so se zmanjševale hkrati s koncentracijami v plazmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

albumin (humani)
natrijev kaprilat
N-acetil-DL-triptofanat
natrijev klorid
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

3 leta

Stabilnost rekonstituirane disperzije v viali

Kemična in fizikalna stabilnost sta bili po rekonstituciji dokazani za 24 ur pri $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$, če je viala shranjena v originalni ovojnini in zaščiten pred močno svetlobo. V čisti sobi je mogoče uporabiti

alternativno zaščito pred svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba izdelek takoj napolniti v infuzijsko vrečo, razen če način odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganja mikrobiološke kontaminacije. Če izdelka ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

Stabilnost rekonstituirane disperzije v infuzijski vreči

Kemična in fizikalna stabilnost sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, zaščiteni pred svetlobo, in nato še za 4 ure pri temperaturi 15 °C - 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganja mikrobiološke kontaminacije. Če izdelka ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na stabilnost zdravila ne vpliva niti zamrzovanje niti hlajenje.

Rekonstituirana disperzija

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala 50 ml (steklo tipa 1) z zamaškom (butilna guma), z zaporko (aluminij), ki vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Pakiranje z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju zdravila

Paklitaksel je citotoksično zdravilo proti raku. Tako kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah je treba tudi z zdravilom Pazenir previdno ravnati. Priporočljiva je uporaba rokavic, zaščitnih očal in zaščitnih oblačil. Če pride disperzija v stik s kožo, takoj sperite kožo in jo temeljito umijte z milnico in vodo. Če pride v stik s sluznicami, le-te temeljito sperite z vodo. Zdravilo Pazenir sme pripraviti in dajati le osebe, ki je ustrezno usposobljeno za rokovanje s citotoksiki. Noseče osebe ne sme rokovati z zdravilom Pazenir.

Zaradi možnosti ekstravazacije se priporoča skrbno nadziranje mesta infundiranja zaradi možne infiltracije med dajanjem zdravila. Omejitev infundiranja zdravila Pazenir na 30 minut, kot je navedeno v navodilih, zmanjša možnost z infuzijo povezanih reakcij.

Rekonstitucija in dajanje zdravila

Zdravilo Pazenir se dobavlja kot sterilni liofiliziran prašek za rekonstitucijo pred uporabo. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

S sterilno brizgo počasi injicirajte 20 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za infundiranje v vialo z zdravilom Pazenir vsaj 1 minuto.

Raztopino usmerite proti notranji steni vial. Raztopine ne injicirajte neposredno na prašek, saj bi tako prišlo do penjenja.

Ko je dodajanje končano, naj viala stoji najmanj 5 minut, da se bo trdna snov primerno omočila. Nato vialo pazljivo in počasi sučite in/ali obračajte vsaj 2 minuti, dokler se ves prašek popolnoma ne redispersira. Izogibajte se nastanku pene. Če se pojavi pena ali skupki, naj raztopina stoji vsaj 15 minut, dokler se pena ne posede.

Rekonstituirana disperzija mora biti mlečna in homogena brez vidnih oborin. Lahko se pojavi manjše usedanje rekonstituirane disperzije. Če pride do tvorbe oborin ali usedanja, vialo ponovno pazljivo obračajte navzgor in navzdol, da boste zagotovili popolno redispersiranje pred uporabo.

Preglejte disperzijo v viali glede vidnih delcev. Ne uporabite rekonstituirane disperzije, če v viali opazite vidne delce.

Izračunati je treba natančen celokupen volumen odmerka 5 mg/ml disperzije, ki ga potrebuje bolnik, nato pa ustrezno količino rekonstituiranega zdravila Pazenir injicirati v prazno, sterilno intravensko vrečo polivinilkloridnega (PVC) ali ne-polivinilkloridnega tipa.

Uporaba medicinskih pripomočkov, ki kot mazivo vsebujejo silikonsko olje (t.j. brizg in infuzijskih vreč) za rekonstituiranje in dajanje zdravila Pazenir, lahko povzroči nastajanje beljakovinskih vlaken. Da se boste izognili dajanju teh vlaken, dajajte zdravilo Pazenir z infuzijskim sistemom, ki vključuje 15 µm filter. Uporaba 15 µm filtra odstrani vlakna in ne spremeni fizikalnih ali kemijskih lastnosti rekonstituiranega zdravila.

Uporaba filtrov s porami, manjšimi od 15 µm, lahko povzroči zamašitev filtra.

Ni nujno, da pri pripravi ali dajanju infuzij zdravila Pazenir uporabljate specializirane vsebnike ali komplete za dajanje zdravila brez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP).

Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek.

Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1317/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. maj 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 5. januar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Teva Nederland B.V. (dodatni subjekt)
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

Pazenir 5 mg/ml prašek za disperzijo za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.
Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: raztopina humanega albumina (vsebuje natrijev kaprilat in N-acetil-DL-triptofan).
Vsebuje natrij, opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za disperzijo za infundiranje
1 viala
100 mg/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila Pazenir se ne sme zamenjati z drugimi pripravki paklitaksela.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vsebnik do uporabe shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji, glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1317/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Pazenir 5 mg/ml prašek za disperzijo za infundiranje
paklitaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: raztopina humanega albumina (vsebuje natrijev kaprilat in N-acetil-DL-triptofan).

Vsebuje natrij, opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za disperzijo za infundiranje

100 mg/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravila Pazenir se ne sme zamenjati z drugimi pripravki paklitaksela.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Neodprte vial: vsebnik do uporabe shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1317/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pazenir 5 mg/ml prašek za disperzijo za infundiranje

paklitaksel

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pazenir in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Pazenir
3. Kako uporabljati zdravilo Pazenir
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pazenir
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pazenir in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Pazenir

Zdravilo Pazenir vsebuje učinkovino paklitaksel, pritrjeno na humano beljakovino albumin, v obliki drobnih delcev, znanih kot nanodelci. Paklitaksel sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo taksani in se uporabljajo za zdravljenje raka.

- Paklitaksel je del zdravila, ki vpliva na raka. Deluje tako, da prepreči rakavim celicam, da bi se delile – to pomeni, da odmrejo.
- Albumin je del zdravila, ki pomaga paklitakselu, da se raztopi v krvi in prehaja skozi stene krvnih žil v tumor. To pomeni, da niso potrebne druge kemijske snovi, ki lahko povzročajo neželene učinke, ki so lahko smrtno nevarni. Taki neželeni učinki se pri zdravilu Pazenir pojavljajo mnogo redkeje.

Za kaj se zdravilo Pazenir uporablja

Zdravilo Pazenir se uporablja za zdravljenje naslednjih vrst raka:

Rak dojk

- Rak dojk, ki se je razširil v druge dele telesa (to se imenuje »metastatski« rak dojk).
- Zdravilo Pazenir se uporablja pri metastatskem raku dojk, kadar je bila uporabljena vsaj ena drugačna oblika zdravljenja, ki pa ni bila uspešna, zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo skupino zdravil, imenovano "antraciklini", pa za vas ni primerno.
- Pri ljudeh z metastatskim rakom dojk, ki so po neuspehu drugačne oblike zdravljenja prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, je pogosteje prišlo do zmanjšanja velikosti tumorja, živeli pa so dlje kot bolniki, ki so uporabljali alternativno obliko zdravljenja.

Rak trebušne slinavke

- Če imate metastatskega raka trebušne slinavke (pankreas), se zdravilo Pazenir uporablja skupaj z zdravilom, ki se imenuje gemcitabin. Ljudje z metastatskim rakom trebušne slinavke (rak trebušne slinavke, ki se je razširil v druge dele telesa), ki so v kliničnem preskušanju prejeli paklitaksel, vezan na nanodelce humanega serumskega albumina, z gemcitabinom, so živeli dlje kot ljudje, ki so prejeli samo gemcitabin.

Pljučni rak

- Zdravilo Pazenir se uporablja tudi skupaj z zdravilom, ki se imenuje karboplatin, če imate najpogostejšo vrsto pljučnega raka, imenovano “nedrobnocelični pljučni rak”.
- Zdravilo Pazenir se uporablja pri nedrobnoceličnem pljučnem raku, kadar operacija ali obsevanje nista primerna za zdravljenje bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Pazenir

Ne uporabljajte zdravila Pazenir

- če ste alergični (preobčutljivi) na paklitaksel ali katero koli sestavino zdravila Pazenir (navedeno v poglavju 6),
- če dojite,
- če imate nizko število belih krvnih celic (izhodiščno število nevtrofilcev < 1.500 celic/mm³ – o tem se boste pogovorili z vašim zdravnikom).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pazenir se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro

- če imate zmanjšano delovanje ledvic;
- če imate hude težave z jetri;
- če imate težave s srcem.

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če se vam pojavijo katere koli od spodaj navedenih težav, medtem ko vas zdravijo z zdravilom Pazenir. Zdravnik se bo morda odločil končati zdravljenje ali zmanjšati odmerke:

- če se pojavijo kakšne nenormalne modrice, krvavitev ali znaki okužbe, na primer vneto žrelo ali zvišana telesna temperatura;
- če začutite odrevenelost, mravljinčenje, zbadanje, občutljivost za dotik ali šibkost mišic;
- če se pojavijo težave z dihanjem, kot sta zasoplost ali suh kašelj.

Otroci in mladostniki

To zdravilo je namenjeno zgolj odraslim, otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo Pazenir

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta in zeliščnimi pripravki. Zdravilo Pazenir lahko namreč vpliva na način delovanja drugih zdravil. Tudi druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Pazenir.

Bodite pozorni in se posvetujte z zdravnikom, če jemljete zdravilo Pazenir skupaj s katerimi od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje okužb (tj. antibiotiki, kot so eritromicin, rifampicin itd.; posvetujte se z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, če niste prepričani, ali je zdravilo, ki ga jemljete, antibiotik), in tudi zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol)
- zdravila, ki se uporabljajo za stabilizacijo razpoloženja, imenovani tudi antidepresivi (npr. fluoksetin)
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov (epilepsije) (npr. karbamazepin, fenitoin)
- zdravila, ki pomagajo znižati raven lipidov v krvi (npr. gemfibrozil)
- zdravila, ki se uporabljajo za zgago ali razjede v želodcu (npr. cimetidin)
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV in aidsa (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- zdravilo, ki se imenuje klopidoogrel in se uporablja za preprečevanje krvnih strdkov.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Paklitaksel lahko povzroči hude prirojene okvare, zato ga nosečnice ne smejo jemati. Zdravnik bo uredil, da boste pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pazenir opravili test nosečnosti.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Pazenir in do 1 mesec po njem.

Med jemanjem zdravila Pazenir ne smete dojit, saj ni znano, ali učinkovina paklitaksel prehaja v materino mleko.

Moškim bolnikom se svetuje uporaba zanesljive kontracepcije in odsvetuje spočetje otroka med in šest mesecev po zdravljenju. Posvetujejo naj se o shranitvi semenske tekočine pred začetkom zdravljenja zaradi možne ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja z zdravilom Pazenir.

Pred jemanjem zdravila se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po uporabi zdravila Pazenir so lahko nekateri ljudje utrujeni ali omotični. Če se to pojavi pri vas, ne vozite ali uporabljajte orodja ali strojev.

Če jemljete druga zdravila v okviru zdravljenja, se z zdravnikom posvetujte o upravljanju vozil in strojev.

Zdravilo Pazenir vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Pazenir

Zdravilo Pazenir vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v veno, z intravensko kanilo. Odmerek, ki ga prejmete, je določen glede na vašo telesno površino in izvide krvnih preiskav. Običajni odmerek pri raku dojke je 260 mg/m² telesne površine. Infuzija traja 30 minut. Običajni odmerek pri napredovalem raku trebušne slinavke je 125 mg/m² telesne površine. Infuzija traja 30 minut. Običajni odmerek pri nedrobnoceličnem pljučnem raku je 100 mg/m² telesne površine. Infuzija traja 30 minut.

Kako pogosto boste prejemali zdravilo Pazenir?

Pri metastatskem raku dojke se zdravilo Pazenir navadno daje enkrat na tri tedne (1. dan 21-dnevnega cikla).

Pri napredovalem raku trebušne slinavke se zdravilo Pazenir daje 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, skupaj z gemcitabinom, ki se daje takoj za zdravilom Pazenir.

Za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka se zdravilo Pazenir daje enkrat na teden (t.j. 1., 8. in 15. dan 21-dnevnega cikla), skupaj s karboplatinom, ki se daje enkrat na tri tedne (t.j. samo 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla) takoj za danim odmerkom zdravila Pazenir.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednji **zelo pogosti** neželeni učinki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- izpadanje las (Pri večini primerov izpadanja las je do tega prišlo manj kot en mesec po začetku zdravljenja s paklitakselom. Kadar pride do tega, je pri večini bolnikov izpadanje las izrazito (več kot 50 %).

- izpuščaj
- nenormalno znižanje števila določenih vrst belih krvnih celic (nevtrofilcev, limfocitov ali levkocitov) v krvi
- pomanjkanje rdečih krvnih celic
- znižanje števila trombocitov v krvi
- učinki na periferno živčevje (bolečine, odrevenelost, mravljinčenje ali izguba občutkov)
- bolečine v sklepu ali sklepih
- bolečine v mišicah
- slabost, driska, zaprtje, razjede v ustih, izguba apetita
- bruhanje
- šibkost in utrujenost, zvišana telesna temperatura
- dehidracija, motnje okusa, zmanjšanje telesne mase
- znižana koncentracija kalija v krvi
- depresija, težave s spanjem
- glavobol
- mrzlica
- težave pri dihanju
- omotičnost
- otekanje sluznic in mehkih tkiv
- zvišani testi jetrne funkcije
- bolečine v udih
- kašelj
- bolečine v trebuhu
- krvavitve iz nosu

Pogosti neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

- srbenje, suha koža, bolezninohtov
- okužba, vročica z znižanim številom ene vrste belih krvnih celic (nevtrofilcev) v krvi, vročinski oblivi, glivična okužba v ustih (kandidoza), huda okužba krvi, ki jo lahko povzroči zmanjšanje števila belih krvnih celic
- zmanjšanje števila vseh krvnih celic
- bolečine v prsih ali žrelu
- prebavne motnje, nelagodje v trebuhu
- zamašen nos
- bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh
- zmanjšana mišična koordinacija ali težave pri branju, zvečano ali zmanjšano solzenje, izguba trepalnic
- spremembe srčnega utripa ali ritma, popuščanje srca
- znižan ali zvišan krvni tlak
- rdečina ali oteklina na mestu, kjer je bila zapičena injekcijska igla
- občutek tesnobe (anksioznost)
- okužba pljuč
- okužba sečil
- zapora črevesa, vnetje debelega črevesa, vnetje žolčevoda
- akutna odpoved ledvic
- zvišan bilirubin v krvi
- izkašljevanje krvi
- suha usta, oteženo požiranje
- šibkost mišic
- zamegljen vid

Občasni neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov:

- zvečana telesna masa, povišana laktat dehidrogenaza v krvi, zmanjšana funkcija ledvic, povišan krvni sladkor, povišana vrednost fosforja v krvi

- zmanjšani ali odsotni refleksi, nehoteno gibanje, bolečine vzdolž živca, omedlevica, omotičnost v stoječem položaju, tresenje, ohromelost obraznega živca
- draženje oči, očesna bolečina, rdečina v očeh, srbenje oči, dvojni vid, poslabšanje vida, prikazovanje utripajočih luči, zamegljen vid zaradi otekanja mrežnice (cistoidni makularni edem)
- bolečine v ušesih, zvonjenje v ušesih
- produktiven kašelj, zasoplost ob hoji in vzpenjanju po stopnicah, izcedek iz nosu, suhost v nosu, plitvejši zvok dihanja, voda v pljučih, izguba glasu, krvni strdek v pljučih, suho žrelo
- vetrovi, trebušni krči, bolečine ali razjede na dlesnih, krvavenje iz danke
- boleče uriniranje, pogosto uriniranje, kri v urinu, nezmožnost zadrževanja urina
- bolečine nohtov, neugoden občutek nohtov, izguba nohtov, koprivnica, kožna bolečina, pordela koža zaradi sončne svetlobe, razbarvanje kože, povečano znojenje, nočno znojenje, bela območja na koži, razjede kože, otekanje obraza
- znižana raven fosforja v krvi, zadrževanje tekočine, znižana raven albumina v krvi, povečana žeja, znižana raven kalcija v krvi, znižana raven krvnega sladkorja, znižana raven natrija v krvi
- bolečine in otekline v nosu, kožna okužba, okužba zaradi katetra
- modrice
- bolečina na mestu tumorja, odmrtje tumorja
- znižan krvni tlak v stoječem položaju, mrazenje v dlaneh in stopalih
- težave s hojo, otekanje
- alergijska reakcija
- zmanjšano delovanje jeter, povečanje jeter
- bolečine v prsih
- nemir
- majhne krvavitve v koži zaradi krvnih strdkov
- razpadanje rdečih krvnih celic skupaj z akutno odpovedjo ledvic

Redki neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov:

- kožna reakcija na drugo zdravilo ali vnetje pljuč zaradi obsevanja
- krvni strdek
- zelo počasen utrip, srčna kap
- iztekanje zdravila zunaj vene
- motnja električnega prevodnega sistema srca (atrioventrikularni blok)

Zelo redki neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov:

- hudo vnetje/izbruh izpuščajev na koži in sluznici (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)

Neželeni učinki neznane pogostnosti (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- otrdela/odebeljena koža (sklerodermija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pazenir

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial: vsebnik do uporabe shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvi rekonstituciji morate disperzijo uporabiti takoj. Če je ne uporabite takoj, jo lahko shranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) do 24 ur, če je v viali in zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana disperzija za intravensko dajanje z intravensko kanilo se lahko shranjuje do 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, če je viala zaščitena pred svetlobo, in nato še 4 ure pri temperaturi 15 °C - 25 °C.

Vaš zdravnik ali farmacevt je odgovoren za pravilno odstranitev neuporabljenega zdravila Pazenir.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pazenir

Učinkovina je paklitaksel.

Ena viala vsebuje 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Druga sestavina zdravila je humani albumin (ki vsebuje natrijev kaprilat in N-acetil-DL-triptofan), glejte poglavje 2 »Zdravilo Pazenir vsebuje natrij«.

Izgled zdravila Pazenir in vsebina pakiranja

Zdravilo Pazenir je bel do rumen prašek za disperzijo za infundiranje. Zdravilo Pazenir je na voljo v steklenih vialah, ki vsebujejo 100 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Nemčija

Proizvajalec

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Haarlem
2031 GA
Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Zdravstveno osebje

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo, ravnanje in odstranjevanje

Previdnostni ukrepi pri pripravi in dajanju zdravila

Paklitaksel je citotoksično zdravilo proti raku. Tako kot pri drugih potencialno toksičnih spojinah je treba tudi z zdravilom Pazenir previdno ravnati. Uporabljati je treba rokavice, zaščitna očala in zaščitnih oblačil. Če pride disperzija zdravila Pazenir v stik s kožo, takoj sperite kožo in jo temeljito umijte z milnico in vodo. Če pride zdravilo Pazenir v stik s sluznico, le-to temeljito sperite z vodo. Zdravilo Pazenir sme pripraviti in dajati le osebje, ki je ustrezno usposobljeno za rokovanje s citotoksiki. Noseče osebje ne sme rokovati z zdravilom Pazenir.

Zaradi možnosti ekstravazacije se priporoča skrbno nadziranje mesta infundiranja zaradi možnosti infiltracije med dajanjem zdravila. Omejitev infundiranja zdravila Pazenir na 30 minut, kot je navedeno v navodilih, zmanjša možnost z infuzijo povezanih reakcij.

Rekonstitucija in dajanje zdravila

Zdravilo Pazenir se sme uporabljati pod nadzorom ustrezno usposobljenega onkologa v enotah, specializiranih za uporabo citotoksičnih snovi.

Zdravilo Pazenir se dobavlja kot sterilni liofiliziran prašek za rekonstitucijo pred uporabo. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml disperzije 5 mg paklitaksela, vezanega na albuminske nanodelce. Rekonstituirana disperzija zdravila Pazenir se daje intravensko z infuzijskim setom, ki vključuje 15 µm filter.

Rekonstitucija 100 mg:

S sterilno brizgo počasi injicirajte 20 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za infundiranje v vialo s 100 mg zdravila Pazenir vsaj 1 minuto.

Raztopino usmerite **proti notranji steni viala**. Raztopine ne injicirajte neposredno na prašek, saj bi tako prišlo do penjenja.

Ko je dodajanje končano, naj viala stoji najmanj 5 minut, da se bo trdna snov primerno omočila. Nato vialo pazljivo in počasi sučite in/ali obračajte vsaj 2 minuti, dokler se ves prašek popolnoma ne

redispergira. Izogibajte se nastanku pene. Če se pojavi pena ali skupki, mora disperzija stati vsaj 15 minut, dokler se pena ne posede.

Rekonstituirana disperzija mora biti mlečna in homogena brez vidnih oborin. Lahko se pojavi manjše usedanje rekonstituirane disperzije. Če pride do tvorbe oborin ali usedanja, vialo ponovno pazljivo obračajte navzgor in navzdol, da boste zagotovili popolno redispergiranje pred uporabo.

Preglejte disperzijo v viali glede vidnih delcev. Ne uporabite rekonstituirane disperzije, če v viali opazite vidne delce.

Izračunati je treba natančen celokupen volumen odmerka 5 mg/ml disperzije, ki ga potrebuje bolnik, nato pa ustrezno količino rekonstituiranega zdravila Pazenir injicirati v prazno, sterilno intravensko vrečo polivinilkloridnega (PVC) ali ne-polivinilkloridnega tipa.

Uporaba medicinskih pripomočkov, ki kot mazivo vsebujejo silikonsko olje (t.j. brizge in infuzijske vreče), za rekonstituiranje in dajanje zdravila Pazenir, lahko povzroči nastajanje beljakovinskih vlaken. Da se boste izognili dajanju teh vlaken, dajajte zdravilo Pazenir z infuzijskim sistemom, ki vključuje 15 µm filter. Uporaba 15 µm filtra odstrani vlakna in ne spremeni fizikalnih ali kemijskih lastnosti rekonstituiranega zdravila.

Uporaba filtrov s porami, manjšimi od 15 µm, lahko povzroči zamašitev filtra.

Ni nujno, da pri pripravi ali dajanju infuzij zdravila Pazenir uporabljate specializirane vsebnike ali komplete za dajanje zdravila brez DEHP.

Po dajanju zdravila je priporočljivo, da intravensko cevko splaknete z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer boste zagotovili, da bo bolnik prejel ves odmerek.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Stabilnost

Neodprte vialo zdravila Pazenir so stabilne do datuma, ki je naveden na ovojnin, če vialo shranjujete v zunanji ovojnin za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na stabilnost zdravila ne vpliva niti zamrzovanje niti hlajenje. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Stabilnost rekonstituirane disperzije v viali

Po prvi rekonstituciji je treba disperzijo takoj napolniti v infuzijsko vrečo. Vendar pa sta bili kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji dokazani za 24 ur pri 2 °C - 8 °C, v primeru shranjevanja v originalni ovojnin in zaščiteno pred močno svetlobo.

Stabilnost rekonstituirane disperzije v infuzijski vreči

Po rekonstituciji je treba rekonstituirano disperzijo v infuzijski vreči uporabiti takoj. Vendar pa sta bili kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, če je viala zaščitena pred svetlobo, in nato še za 4 ure pri temperaturi 15 °C - 25 °C.