

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Pazenir 5 mg/ml prašak za disperziju za infuziju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadrži 0,183 mmol natrija, što odgovara 4,2 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za disperziju za infuziju.

Rekonstituirana disperzija ima pH od 6 do 7,5 te osmolalnost od 300 do 360 mOsm/kg. Prašak je bijele do žute boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Pazenir je indiciran u odraslih kao monoterapija za liječenje metastatskog raka dojke kod bolesnika koji nisu reagirali na prvu liniju liječenja za metastatsku bolest, i za koje nije indicirana standardna terapija antraciklinima (vidjeti dio 4.4).

Pazenir je indiciran u kombinaciji s gemcitabinom kao prva linija liječenja u odraslih bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa.

Pazenir je indiciran u kombinaciji s karboplatinom kao prva linija liječenja raka pluća nemalih stanica u odraslih bolesnika koji nisu kandidati za potencijalno kurativni kirurški zahvat i/ili terapiju zračenjem.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Pazenir se smije primjenjivati samo pod nadzorom kvalificiranog onkologa na odjelima koji su specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova. Ne smije biti zamjena za drugi pripravak paklitaksela, niti se smije zamijeniti drugim pripravcima paklitaksela.

#### Doziranje

##### Rak dojke

Preporučena doza lijeka Pazenir iznosi 260 mg/m<sup>2</sup>, primijenjena intravenski kroz 30 minuta, svaka 3 tjedna.

##### *Prilagodbe doze tijekom liječenja raka dojke*

Bolesnicima koji su razvili tešku neutropeniju (broj neutrofila < 500 stanica/mm<sup>3</sup> tijekom tjedan dana ili dulje) ili tešku senzornu neuropatiju tijekom liječenja lijekom Pazenir treba smanjiti dozu na 220 mg/m<sup>2</sup> u narednim ciklusima liječenja. U slučaju ponavljanja teške neutropenije ili teške senzorne

neuropatije potrebno je dodatno smanjiti dozu na 180 mg/m<sup>2</sup>. Pazenir se ne smije primjenjivati sve dok broj neutrofila ne poraste na > 1500 stanica/mm<sup>3</sup>. Kod senzorne neuropatije 3. stupnja potrebno je obustaviti liječenje do oporavka na stupanj 1 ili 2, nakon čega slijedi smanjivanje doze za sve naredne cikluse liječenja.

#### Adenokarcinom pankreasa

Preporučena doza lijeka Pazenir u kombinaciji s gemcitabinom iznosi 125 mg/m<sup>2</sup>, a primjenjuje se intravenski tijekom 30 minuta 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Istodobna preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m<sup>2</sup>, primijenjeno intravenski tijekom 30 minuta odmah nakon završene primjene lijeka Pazenir 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

#### *Prilagodbe doza tijekom liječenja adenokarcinoma pankreasa*

**Tablica 1: Smanjivanje razine doza u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa**

Razina doze	Doza lijeka Pazenir (mg/m <sup>2</sup> )	Doza gemcitabina (mg/m <sup>2</sup> )
Cijela doza	125	1000
1. smanjenje razine doze	100	800
2. smanjenje razine doze	75	600
Ako je potrebno daljnje smanjenje doze	Prekinuti liječenje	Prekinuti liječenje

**Tablica 2: Promjene doze zbog neutropenije i/ili trombocitopenije na početku ciklusa ili tijekom ciklusa u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa**

Dan ciklusa	ABN (stanice/mm <sup>3</sup> )		Trombociti (stanice/mm <sup>3</sup> )	Doza lijeka Pazenir	Doza gemcitabina
<b>1. dan</b>	< 1500	ILI	< 100 000	Odgoda doza do oporavka	
<b>8. dan</b>	≥ 500, ali < 1000	ILI	≥ 50 000, ali < 75 000	Smanjenje doza za 1 razinu	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
<b>15. dan Ako doze 8. dana nisu bile promijenjene:</b>					
<b>15. dan</b>	≥ 500, ali < 1000	ILI	≥ 50 000, ali < 75 000	Primjena razine doza 8. dana i zatim čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI smanjenje razine doza 8. dana za 1 razinu	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
<b>15. dan: Ako su doze 8. dana bile smanjene:</b>					
<b>15. dan</b>	≥ 1000	I	≥ 75 000	Povratak na razine doza 1. dana i zatim primjena čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI liječenje istim dozama kao 8. dana	
	≥ 500, ali < 1000	ILI	≥ 50 000, ali < 75 000	Liječenje istim dozama kao 8. dana i zatim primjena čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI smanjenje razine doza 8. dana za 1 razinu	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	

15. dan: Ako su doze 8. dana bile obustavljene:				
15. dan	≥ 1000	I	≥ 75 000	Povratak na razinu doza 1. dana i zatim primjena čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI smanjenje razine doza 1. dana za 1 razinu
	≥ 500, ali < 1000	ILI	≥ 50 000, ali < 75 000	Smanjenje doza za 1 razinu i zatim primjena čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI smanjenje razine doza 1. dana za 2 razine
	< 500		< 50 000	Obustava doze
		ILI		

Skraćenica: ABN = apsolutni broj neutrofila

**Tablica 3: Promjene doza zbog drugih nuspojava na lijek u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa**

Nuspojava na lijek	Doza lijeka Pazenir	Doza gemcitabina
<b>Febrilna neutropenija:</b> 3. ili 4. stupnja	Obustava doza dok se vrućica ne povuče i dosegne ABN ≥ 1500; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doza <sup>a</sup>	
<b>Periferna neuropatija:</b> 3. ili 4. stupnja	Obustava doza do poboljšanja na ≤ 1. stupnja; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doze <sup>a</sup>	Primijeniti istu dozu
<b>Kožna toksičnost:</b> 2. ili 3. stupnja	Smanjiti na sljedeću nižu razinu doza <sup>a</sup> ; prekinuti liječenje ako su nuspojave i dalje prisutne	
<b>Gastrointestinalna toksičnost:</b> mukozitis ili proljev 3. stupnja	Obustaviti doze do poboljšanja na ≤ 1. stupnja; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doza <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>Za smanjenje razina doze vidjeti tablicu 1.

#### Rak pluća nemalih stanica

Preporučena doza lijeka Pazenir je 100 mg/m<sup>2</sup> primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza karboplatina je AUC = 6 mg•min/ml, odmah nakon završene primjene lijeka Pazenir, samo 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

#### *Prilagodbe doze tijekom liječenja raka pluća nemalih stanica*

Pazenir se ne smije primjenjivati 1. dana ciklusa sve dok apsolutni broj neutrofila (ABN) ne bude ≥ 1500 stanica/mm<sup>3</sup> a broj trombocita ≥ 100 000 stanica/mm<sup>3</sup>. Pri svakoj sljedećoj tjednoj dozi lijeka Pazenir bolesnici moraju imati vrijednosti ABN ≥ 500 stanica/mm<sup>3</sup> i trombocita > 50 000 stanica/mm<sup>3</sup> ili dozu treba obustaviti dok se broj tih stanica ne oporavi. Kada brojevi stanica dosegnu potrebne vrijednosti, sljedeći tjedan nastavite s dozom prema kriterijima navedenim u tablici 4. Sljedeću dozu smanjite samo ako nisu ispunjeni kriteriji iz tablice 4.

**Tablica 4: Smanjivanje doze zbog hematoloških toksičnosti u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica**

Hematološka toksičnost	Pojava	Doza lijeka Pazenir (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Doza karboplatina (AUC mg•min/ml) <sup>1</sup>
Najniža vrijednost ABN < 500/mm <sup>3</sup> i neutropenijska vrućica > 38°C ILI Odgoda sljedećeg ciklusa zbog perzistirajuće neutropenije <sup>2</sup> (najniža vrijednost ABN < 1500/mm <sup>3</sup> ) ILI Najniža vrijednost ABN < 500/mm <sup>3</sup> tijekom > 1 tjedna	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	50	3,0
	Treći put	Prekinuti liječenje	
Najniža vrijednost trombocita < 50 000/mm <sup>3</sup>	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	Prekinuti liječenje	

<sup>1</sup>Dozu lijeka Pazenir i karboplatina smanjite istodobno 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Dozu lijeka Pazenir smanjite 8. ili 15. dana 21-dnevnog ciklusa; dozu karboplatina smanjite u sljedećem ciklusu.

<sup>2</sup>Najviše 7 dana poslije predviđenog 1. dana sljedećeg ciklusa.

U slučaju kožne toksičnosti 2. ili 3. stupnja, proljeva 3. stupnja ili mukozitisa 3. stupnja, liječenje prekinite dok se toksičnost ne poboljša na ≤ 1. stupnja, a zatim ponovno započnite liječenje prema smjernicama iz tablice 5. Kod periferne neuropatije ≥ 3. stupnja, liječenje obustavite do poboljšanja na ≤ 1. stupnja. U idućim ciklusima liječenje se može nastaviti pri sljedećoj nižoj razini doze prema smjernicama u tablici 5. Za svaku drugu nehematološku toksičnost 3. ili 4. stupnja, prekinite liječenje dok se toksičnost ne poboljša na ≤ 2. stupnja, a zatim liječenje ponovno započnite prema smjernicama u tablici 5.

**Tablica 5: Smanjivanje doze zbog nehematoloških toksičnosti u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica**

Nehematološka toksičnost	Pojava	Doza lijeka Pazenir (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Doza karboplatina (AUC mg•min/ml) <sup>1</sup>
Kožna toksičnost 2. ili 3. stupnja Proljev 3. stupnja Mukozitis 3. stupnja Periferna neuropatija ≥ 3. stupnja Svaka druga nehematološka toksičnost 3. ili 4. stupnja	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	50	3,0
	Treći put	Prekinuti liječenje	
4. stupanj kožne toksičnosti, proljeva ili mukozitisa	Prvi put	Prekinuti liječenje	

<sup>1</sup>Dozu lijeka Pazenir i karboplatina smanjite istodobno 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Dozu lijeka Pazenir smanjite 8. ili 15. dana 21-dnevnog ciklusa; dozu karboplatina smanjite u sljedećem ciklusu.

### Posebne populacije

#### *Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije*

U bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1 do ≤ 1,5 x GGN i aspartat aminotransferaza [AST] ≤ 10 x GGN), prilagodbe doze nisu potrebne bez obzira na indikaciju. Liječenje treba provoditi dozama jednakim onima za bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom.

Za bolesnike s metastatskim rakom dojke i bolesnike s rakom pluća nemalih stanica s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1,5 do ≤ 5 x GGN i AST ≤ 10 x GGN), preporuka je smanjiti dozu za 20%. Smanjena doza može se povećati do doze za bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom ako se u najmanje dva ciklusa pokaže da bolesnik podnosi liječenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Za bolesnike s metastatskim adenokarcinomom pankreasa koji imaju umjereno do teško oštećenje jetrene funkcije nema dovoljno podataka koji bi omogućili preporuke doza (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Za bolesnike u kojih je ukupni bilirubin  $> 5 \times \text{GGN}$  ili AST  $> 10 \times \text{GGN}$ , nema dovoljno podataka koji bi omogućili preporuke doza bez obzira na indikaciju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije*

Prilagodba početne doze lijeka Pazener nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjeni klirens kreatinina od  $\geq 30$  do  $< 90$  ml/min). Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze lijeka Pazener u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili sa završnim stadijem bubrežne bolesti (procijenjeni klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) (vidjeti dio 5.2).

#### *Starije osobe*

Nema preporuka za dodatno smanjenje doza u bolesnika u dobi od 65 i više godina, osim onih koje se odnose na sve bolesnike.

Od 229 ispitanika koji su u randomiziranom ispitivanju primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma kao monoterapiju za rak dojke, 13% ih je imalo najmanje 65 godina, a  $< 2\%$  bilo je u dobi od 75 i više godina. Nije opažen znatno učestaliji razvoj toksičnosti među bolesnicima u dobi od najmanje 65 godina koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma. Međutim, kasnija analiza provedena u 981 bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma kao monoterapiju za metastatski rak dojke, od kojih je 15% bilo u dobi od  $\geq 65$  godina te 2% u dobi od  $\geq 75$  godina, pokazala je veću incidenciju epistakse, proljeva, dehidracije, umora i perifernog edema u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina.

U randomiziranom ispitivanju, od 421 bolesnika s adenokarcinomom pankreasa koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom, 41% bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, a 10% u dobi od 75 i više godina. U bolesnika u dobi od 75 i više godina koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma i gemcitabin bila je veća incidencija ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do prekida liječenja (vidjeti dio 4.4). Bolesnike s adenokarcinomom pankreasa u dobi od 75 i više godina valja pažljivo procijeniti prije razmatranja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Od 514 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica koji su u randomiziranom ispitivanju primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s karboplatinom, 31% bolesnika bili su u dobi od 65 ili više godina, a 3,5% u dobi od 75 ili više godina. Događaji mijelosupresije, periferne neuropatije i artralgijske boli bili su češći u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina. Ograničeno je iskustvo s primjenom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s karboplatinom u bolesnika u dobi od 75 ili više godina.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje na temelju podataka za 125 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima pokazuje da bi bolesnici u dobi od  $\geq 65$  godina mogli biti osjetljiviji na razvoj neutropenije unutar prvog ciklusa liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema relevantne primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju metastatskog raka dojke ili adenokarcinoma pankreasa ili raka nemalih stanica pluća.

#### Način primjene

Pazener je za intravensku primjenu. Rekonstituiranu disperziju lijeka Pazener primjenjuje se intravenski, s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15  $\mu\text{m}$ . Nakon primjene preporučuje se intravensku liniju isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s početnim brojem neutrofila  $< 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pazenir je paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin koji može imati znatno drugačija farmakološka svojstva u usporedbi s drugim oblicima paklitaksela (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Ne smije ga se zamjenjivati drugim oblicima paklitaksela, niti smije biti zamjena za druge oblike paklitaksela.

#### Preosjetljivost

Prijavljene su rijetke pojave teških reakcija preosjetljivosti, uključujući vrlo rijetke anafilaktičke reakcije sa smrtnim ishodom. U slučaju razvoja reakcije preosjetljivosti potrebno je odmah prekinuti uporabu lijeka i započeti simptomatsko liječenje, a tom se bolesniku ne smije ponovno u terapiju uvesti paklitaksel.

#### Hematologija

Supresija koštane srži (primarno neutropenija) česta je pojava u liječenju paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma. Neutropenija je toksičnost ovisna o dozi, ali isto tako toksičnost koja uvjetuje ograničenje doze. Tijekom liječenja lijekom Pazenir često treba kontrolirati broj krvnih stanica. Bolesnike se ne smije nastaviti liječiti narednim ciklusima lijeka Pazenir sve dok broj neutrofila ne poraste na  $> 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita na  $> 100\,000$  stanica/mm<sup>3</sup> (vidjeti dio 4.2).

#### Neuropatija

Senzorna neuropatija često nastaje uz liječenje paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma, iako je razvoj teških simptoma manje čest. Pojava senzorne neuropatije 1. ili 2. stupnja obično ne zahtijeva smanjenje doze. Kada se Pazenir primjenjuje kao monoterapija, u slučaju razvoja senzorne neuropatije 3. stupnja liječenje treba obustaviti do oporavka na 1. ili 2. stupanj, nakon čega se preporučuje smanjenje doze za sve naredne cikluse liječenja lijekom Pazenir (vidjeti dio 4.2). Kod primjene lijeka Pazenir u kombinaciji s gemcitabinom, u slučaju razvoja perifernu neuropatije 3. ili višeg stupnja Pazenir treba obustaviti, a liječenje gemcitabinom nastaviti u istoj dozi. Kada se periferna neuropatija poboljša na 0. ili 1. stupanj, treba ponovno uvesti Pazenir u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2). Ako se kod primjene lijeka Pazenir u kombinaciji s karboplatinom razvije periferna neuropatija 3. ili višeg stupnja, liječenje se mora obustaviti do poboljšanja na stupanj 0 ili 1, iza čega slijedi smanjenje doze u svim sljedećim ciklusima primjene lijeka Pazenir i karboplatina (vidjeti dio 4.2).

#### Sepsa

Sepsa u stopi od 5% zabilježena je u bolesnika s neutropenijom ili bez nje koji su primali Pazenir u kombinaciji s gemcitabinom. Komplikacije zbog osnovnog karcinoma pankreasa, osobito bilijarna opstrukcija ili prisutnost bilijarnog stenta, ustanovljene su kao značajan dodatni čimbenik. Ako bolesnik razvije vrućicu (bez obzira na broj neutrofila), treba započeti liječenje antibioticima širokog spektra. U slučaju febrilne neutropenije, treba obustaviti Pazenir i gemcitabin dok se vrućica ne povuče i ne dosegne  $ABN \geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a potom nastaviti liječenje pri smanjenoj razini doza (vidjeti dio 4.2).

### Pneumonitis

Pneumonitis se razvio u 1% bolesnika kada je paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma primjenjivan kao monoterapija, i u 4% bolesnika kada se Pazehir primjenjivao u kombinaciji s gemcitabinom. Sve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Kada se isključi etiologija infekcije te nakon postavljene dijagnoze pneumonitisa, liječenje lijekom Pazehir i gemcitabinom treba trajno obustaviti te brzo započeti s odgovarajućim liječenjem i potpornim mjerama (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje jetrene funkcije

Pazehir treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer se toksičnost paklitakselu može povećati kako jetrena funkcija slabi. U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije može postojati povećani rizik za razvoj toksičnosti, osobito mijelosupresije; takve bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja izrazite mijelosupresije.

Pazehir se ne preporučuje u bolesnika u kojih je ukupni bilirubin  $> 5 \times$  GGN ili AST  $> 10 \times$  GGN. Nadalje, Pazehir se ne preporučuje u bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa i umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $> 1,5 \times$  GGN i AST  $\leq 10 \times$  GGN) (vidjeti dio 5.2).

### Kardiotoksičnost

Zabilježeni su rijetki slučajevi kongestivnog zatajenja srca i disfunkcije lijeve klijetke u osoba koje primaju paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma. Većina tih osoba bila je prethodno izložena kardiotoksičnim lijekovima, kao što su antraciklini, ili je imala već postojeću anamnezu bolesti srca. Stoga liječnici trebaju posebno obratiti pozornost na pojavu srčanih tegoba u bolesnika koji primaju Pazehir.

### Metastaze u središnjem živčanom sustavu

Učinkovitost i sigurnost paklitakselu u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS) još nisu ustanovljene. Metastaze u središnjem živčanom sustavu obično se ne mogu dobro kontrolirati primjenom sistemske kemoterapije.

### Gastrointestinalni simptomi

Ako nakon primjene lijeka Pazehir bolesnici osjećaju mučninu, povraćaju i imaju proljev, može ih se liječiti uobičajenim antiemeticima i lijekovima protiv proljeva.

### Bolesnici u dobi od 75 i više godina

Za bolesnike u dobi od 75 i više godina nije dokazana korist od liječenja kombinacijom lijeka Pazehir i gemcitabina, u usporedbi s monoterapijom gemcitabinom. U bolesnika visoke starosti ( $\geq 75$  godina) koji su primali Pazehir u kombinaciji s gemcitabinom bila je veća incidencija ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do prekida liječenja, uključujući hematološke toksičnosti, perifernu neuropatiju, smanjeni apetit i dehidraciju. U bolesnika s adenokarcinomom pankreasa u dobi od 75 i više godina treba pažljivo procijeniti njihovu sposobnost podnošenja lijeka Pazehir u kombinaciji s gemcitabinom, a osobito valja obratiti pozornost na opći status, komorbiditete i povećani rizik od infekcija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Ostalo

Iako postoje ograničeni podaci, nije dokazana jasna korist s obzirom na produljeno opće preživljenje u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa i normalnim razinama CA 19-9 prije početka terapije lijekom Pazehir i gemcitabinom (vidjeti dio 5.1).

Erlotinib se ne smije primjenjivati zajedno s kombinacijom Pazehir plus gemcitabin (vidjeti dio 4.5).

### Pomoćne tvari

Nakon rekonstitucije koncentrat lijeka Pazehir sadrži 4,2 mg natrija po ml. To treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.



Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Paklitaksel se metabolizira djelomično izoenzimima citokroma P450 CYP2C8 i CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Stoga budući da nije provedeno farmakokinetičko ispitivanje interakcije lijekova, potreban je oprez prilikom primjene paklitaksela istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da inhibiraju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (primjerice, ketokonazol i drugi imidazolni antifungici, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir) jer toksičnost paklitaksela može biti povećana usljed veće izloženosti paklitakselu. Primjena paklitaksela istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da induciraju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (primjerice, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ne preporučuje se jer djelotvornost može biti kompromitirana zbog manje izloženosti paklitakselu.

Paklitaksel i gemcitabin nemaju zajednički metabolički put. Klirens paklitaksela primarno je određen metabolizmom posredovanim CYP2C8 i CYP3A4 nakon čega slijedi bilijarna ekskrecija, dok je gemcitabin deaktiviran citidin deaminazom nakon čega slijedi ekskrecija urinom. Farmakokinetičke interakcije između lijeka Pazenir i gemcitabina nisu procijenjene u ljudi.

Farmakokinetičko ispitivanje provedeno je s paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma i karboplatinom u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica. Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma i karboplatina.

Pazenir je indiciran kao monoterapija za rak dojke, u kombinaciji s gemcitabinom za adenokarcinom pankreasa ili u kombinaciji s karboplatinom za rak pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.1). Pazenir se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do mjesec dana nakon završetka liječenja lijekom Pazenir. Muškim bolesnicima liječenim lijekom Pazenir savjetuje se da koriste učinkovitu kontracepciju i da izbjegavaju začeće djeteta tijekom i do šest mjeseci nakon završetka liječenja.

##### Trudnoća

Podaci o primjeni paklitaksela u trudnoći kod ljudi su vrlo ograničeni. Postoji sumnja da paklitaksel uzrokuje ozbiljne urođene mane kada se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Prije početka liječenja lijekom Pazenir žene reproduktivne dobi moraju obaviti test na trudnoću. Pazenir se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće kao ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako kliničko stanje trudnice ne zahtijeva liječenje paklitakselom.

##### Dojenje

Paklitaksel i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko ženki štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se paklitaksel u majčino mlijeko. S obzirom na moguće ozbiljne nuspojave u dojenčadi na majčinom mlijeku, Pazenir je kontraindiciran tijekom laktacije. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme trajanja liječenja.

##### Plodnost

Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma potiče neplodnost u mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3). Na temelju nalaza u životinja, moguće je smanjenje muške i ženske plodnosti. Muški bolesnici trebaju zatražiti savjet o pohrani sperme prije početka liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti koja može nastati kao posljedica liječenja lijekom Pazenir.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Paklitaksel malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Paklitaksel može uzrokovati nuspojave kao što su umor (vrlo često) i omaglica (često) koji mogu utjecati na sposobnost vožnje i rada na strojevima. Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade na strojevima ako osjete umor ili omaglicu.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak profila sigurnosti

Najčešće klinički značajne nuspojave povezane s primjenom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma bile su neutropenija, periferna neuropatija, artralgijska/mijalgija i gastrointestinalni poremećaji.

Učestalosti nuspojava povezanih s primjenom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma navedene su u tablici 6 (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma kao monoterapija), u tablici 7 (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitarabinom) i u tablici 9 (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s karboplatinom).

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

##### Rak dojke (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma primijenjen kao monoterapija)

##### Tablični popis nuspojava

Tablica 6 navodi nuspojave povezane s primjenom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u ispitivanjima u kojima su paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma primjenjivali bolesnicima kao monoterapiju, u bilo kojoj dozi i za bilo koju indikaciju (N = 789).

**Tablica 6: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima uz bilo koju dozu paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma primijenjenog kao monoterapija**

Infekcije i infestacije	<i>Često:</i> infekcija, infekcija mokraćnog sustava, folikulitis, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, kandidijaza, sinusitis  <i>Manje često:</i> oralna kandidijaza, nazofaringitis, celulitis, herpes simplex, virusna infekcija, pneumonija, infekcija povezana s kateterom, gljivična infekcija, herpes zoster, infekcija na mjestu injekcije, sepsa <sup>2</sup> , neutropenijska sepsa <sup>2</sup>
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<i>Manje često:</i> metastatska bol, nekroza tumora
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Vrlo često:</i> neutropenija, anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfopenija, supresija koštane srži  <i>Često:</i> febrilna neutropenija  <i>Rijetko:</i> pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često<sup>1</sup>:</i> preosjetljivost  <i>Rijetko:</i> teška preosjetljivost
Poremećaji	<i>Vrlo često:</i> anoreksija

metabolizma i prehrane	<p><i>Često:</i> dehidracija, smanjeni apetit, hipokalijemija</p> <p><i>Manje često:</i> hipofosfatemija, retencija tekućine, hipoalbuminemija, polidipsija, hiperglikemija, hipokalcijemija, hipoglikemija, hiponatrijemija</p>
Psihijatrijski poremećaji	<p><i>Često:</i> nesanica, depresija</p> <p><i>Manje često:</i> nemir</p>
Poremećaji živčanog sustava	<p><i>Vrlo često:</i> periferna neuropatija, neuropatija, hipoestezija, parestezije</p> <p><i>Često:</i> periferna senzorna neuropatija, glavobolja, disgeuzija, omaglica, periferna motorička neuropatija, ataksija, poremećaj osjeta, somnolencija</p> <p><i>Manje često:</i> polineuropatija, arefleksija, diskinezija, hiporefleksija, neuralgija, gubitak osjeta, sinkopa, posturalna omaglica, neuropatska bol, tremor</p>
Poremećaji oka	<p><i>Često:</i> pojačano suzenje, zamućeni vid, suho oko, keratokonjunktivitis sicca, madaroza</p> <p><i>Manje često:</i> iritacija oka, bol u oku, abnormalni vid, smanjena vidna oštrina, konjunktivitis, poremećaji vida, svrbež oka, keratitis</p> <p><i>Rijetko:</i> cistoidni makularni edem<sup>2</sup></p>
Poremećaji uha i labirinta	<p><i>Često:</i> vrtoglavica</p> <p><i>Manje često:</i> bol u uhu, tinitus</p>
Srčani poremećaji	<p><i>Često:</i> tahikardija, aritmija, supraventrikularna tahikardija</p> <p><i>Rijetko:</i> bradikardija, srčani arrest, disfunkcija lijeve klijetke, kongestivno zatajenje srca, atrioventrikularni blok<sup>2</sup></p>
Krvožilni poremećaji	<p><i>Često:</i> navale crvenila, navale vrućine, hipertenzija, limfedem</p> <p><i>Manje često:</i> hipotenzija, periferna hladnoća, ortostatska hipotenzija</p> <p><i>Rijetko:</i> tromboza</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<p><i>Često:</i> intersticijski pneumonitis<sup>3</sup>, dispneja, epistaksa, faringolaringealna bol, kašalj, rinitis, rinoreja</p> <p><i>Manje često:</i> produktivni kašalj, dispneja pri naporu, kongestija sinusa, manje čujno disanje, pleuralni izljev, alergijski rinitis, promuklost, nazalna kongestija, suhoća nosa, piskanje pri disanju, plućni embolusi, plućna tromboembolija</p>
Poremećaji probavnog sustava	<p><i>Vrlo često:</i> mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, stomatitis</p> <p><i>Često:</i> bol u abdomenu, distenzija abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, oralna hipoestezija</p> <p><i>Manje često:</i> disfagija, flatulencija, glosodinija, suha usta, bol u desnimama, tekuće stolice, ezofagitis, bol u donjem dijelu abdomena, ulceracije u ustima, bol u ustima, krvarenje iz rektuma</p>
Poremećaji jetre i žuči	<p><i>Manje često:</i> hepatomegalija</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p><i>Vrlo često:</i> alopecija, osip</p> <p><i>Često:</i> poremećaji noktiju, svrbež, suha koža, eritem, pigmentacija noktiju/promjena boje, hiperpigmentacija kože, oniholiza, promjene na</p>

	<p>noktima</p> <p><i>Manje često:</i> osjetljivost ležišta nokta, urtikarija, bolna koža, fotosenzitivna reakcija, poremećaj pigmentacije, pruritički osip, poremećaj kože, hiperhidroza, onihomadeza, eritematozni osip, generalizirani osip, dermatitis, noćno znojenje, makulopapularni osip, vitiligo, hipotrihoza, nelagoda u noktima, generalizirani svrbež, makularni osip, papularni osip, lezije na koži, natečeno lice</p> <p><i>Vrlo rijetko:</i> Stevens-Johnsonov sindrom<sup>2</sup>, toksična epidermalna nekroliza<sup>2</sup></p>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<p><i>Vrlo često:</i> artralgiya, mijalgija</p> <p><i>Često:</i> bol u šakama i stopalima, bol u kostima, bol u leđima, grčevi u mišićima, bol u udovima</p> <p><i>Manje često:</i> bol u stijenci prsnog koša, mišićna slabost, bol u vratu, bol u preponama, spazam mišića, mišićno-koštani bol, bol u slabinama, nelagoda u udovima, slabost mišića</p>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često:</i> dizurija, polakiurija, hematurija, nokturija, poliurija, inkontinencija urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<i>Manje često:</i> bol u dojicama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p><i>Vrlo često:</i> umor, astenija, vrućica</p> <p><i>Često:</i> periferni edem, upala sluznice, bol, tresavica, edem, slabost, pogoršano opće stanje, bol u prsnom košu, bolest nalik gripi, malaksalost, letargija, hiperpireksija</p> <p><i>Manje često:</i> nelagoda u prsnom košu, abnormalni hod, oticanje, reakcija na mjestu injiciranja</p> <p><i>Rijetko:</i> ekstravazacija</p>
Pretrage	<p><i>Često:</i> smanjena težina, povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze, smanjeni hematokrit, smanjeni broj eritrocita, povišena tjelesna temperatura, povišena razina gama glutamiltransferaze, povišena razina alkalne fosfataze u krvi</p> <p><i>Manje često:</i> povišeni krvni tlak, povećana tjelesna težina, povišena razina laktat-dehidrogenaze, povišen kreatinin u krvi, povišena glukoza u krvi, povišen fosfor u krvi, snižena razina kalija u krvi, povišeni bilirubin</p>
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	<p><i>Manje često:</i> kontuzija</p> <p><i>Rijetko:</i> pojava recidiva kožnih reakcija izazvanih zračenjem, radijacijski pneumonitis</p>

MedDRA = skraćena za Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rječnik medicinskih pojmova za regulatorne poslove.

SMQ = Standardizirani MedDRA upit (engl. *Standardized MedDRA Query*); SMQ je skupina od nekoliko preporučenih pojmova MedDRA-e kojima se opisuje neki medicinski pojam.

<sup>1</sup> Učestalost reakcija preosjetljivosti izračunata je na temelju jednog jasno povezanog slučaja u populaciji od 789 bolesnika.

<sup>2</sup> Kako je zabilježeno u postmarketinškom praćenju paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma.

<sup>3</sup> Učestalost pneumonitisa izračunata je na temelju objedinjenih podataka kliničkih ispitivanja u kojima je 1310 bolesnika primalo paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma kao monoterapiju za rak dojke i za druge indikacije prema onome kako ih MedDRA SMQ navodi za intersticijsku bolest pluća. Vidjeti dio 4.4.

### Opis odabranih nuspojava

Slijede najčešće i klinički značajne nuspojave zabilježene u 229 bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su bili liječeni s 260 mg/m<sup>2</sup> paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma svaka tri tjedna u fazi III ključnog kliničkog ispitivanja.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Neutropenija je bila najuočljivija važna hematološka toksičnost (prijavljena u 79% bolesnika) te je bila lako reverzibilna i ovisna o dozi; leukopenija je prijavljena u 71% bolesnika. Neutropenija 4. stupnja (< 500 stanica/mm<sup>3</sup>) javila se u 9% bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma. Febrilna neutropenija javila se u četiri bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma. Anemija (Hb < 10 g/dl) je opažena u 46% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma i bila je teška (Hb < 8 g/dl) u tri slučaja. Limfopenija je opažena u 45% bolesnika.

#### *Poremećaji živčanog sustava*

Općenito, u bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma, učestalost i težina neurotoksičnosti bile su ovisne o dozi. Periferna neuropatija (uglavnom senzorna neuropatija 1. ili 2. stupnja) opažena je u 68% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma, u 10% bolesnika bila je 3. stupnja, a nije bilo slučajeva neuropatije 4. stupnja.

#### *Gastrointestinalni poremećaji*

Mučnina se javila u 29% bolesnika, a proljev u 25% bolesnika.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Alopecija je opažena u > 80% bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma. Alopecija se većinom pojavila u razdoblju kraćem od mjesec dana nakon početka primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma. Za većinu bolesnika kojima se pojavi alopecija, očekuje se izraziti gubitak kose od ≥ 50%.

#### *Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Artralgija se javila u 32% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma i bila je teška u 6% slučajeva. Mijalgija se javila u 24% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma i bila je teška u 7% slučajeva. Simptomi su obično bili prolazni, i obično su se pojavljivali tri dana nakon primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma te bi se povukli unutar tjedan dana.

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Astenija/umor prijavljeni su u 40% bolesnika.

Adenokarcinom pankreasa (Pazenir primijenjen u kombinaciji s gemcitabinom)

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su procijenjene u 421 bolesnika liječenog paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom i 402 bolesnika liječena gemcitabinom kao monoterapijom, koji su primali prvu liniju sistemskog liječenja za metastatski adenokarcinom pankreasa u randomiziranom kontroliranom otvorenom ispitivanju faze III. Tablica 7 navodi nuspojave procijenjene u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa koji su liječeni paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom.

**Tablica 7: Nuspojave zabilježene uz paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma primijenjen u kombinaciji s gemcitabinom (N = 421)**

Infekcije i infestacije	<i>Često:</i> sepsa, pneumonija, oralna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Vrlo često:</i> neutropenija, anemija, trombocitopenija <i>Često:</i> pancitopenija <i>Manje često:</i> trombotska trombocitopenična purpura
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Vrlo često:</i> dehidracija, smanjeni apetit, hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Vrlo često:</i> nesanicna, depresija <i>Često:</i> anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	<i>Vrlo često:</i> periferna neuropatija <sup>1</sup> , disgeuzija, glavobolja, omaglica <i>Manje često:</i> paraliza VII. živca
Poremećaji oka	<i>Često:</i> pojačano suzenje <i>Manje često:</i> cistoidni makularni edem
Srčani poremećaji	<i>Često:</i> kongestivno zatajenje srca, tahikardija
Krvožilni poremećaji	<i>Često:</i> hipotenzija, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	<i>Vrlo često:</i> dispneja, epistaksa, kašalj <i>Često:</i> pneumonitis <sup>2</sup> , nazalna kongestija <i>Manje često:</i> suho grlo, suhoća nosa
Poremećaji probavnog sustava	<i>Vrlo često:</i> mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena <i>Često:</i> stomatitis, intestinalna opstrukcija, kolitis, suha usta
Poremećaji jetre i žuči	<i>Često:</i> kolangitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Vrlo često:</i> alopecija, osip <i>Često:</i> pruritus, suha koža, poremećaji noktiju, navale crvenila
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Vrlo često:</i> bol u udovima, artralgijska, mijalgija <i>Često:</i> mišićna slabost, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Često:</i> akutno zatajenje bubrega <i>Manje često:</i> hemolitički uremijski sindrom
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često:</i> umor, periferni edem, pireksija, astenija, zimica <i>Često:</i> reakcija na mjestu infuzije
Pretrage	<i>Vrlo često:</i> smanjena težina, povišena razina alanin aminotransferaze <i>Često:</i> povišena razina aspartat aminotransferaze, povišena razina bilirubina u krvi, povišen kreatinin u krvi

MedDRA = skraćenica za Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rječnik medicinskih pojmova za regulatorne poslove; SMQ = Standardizirani MedDRA upit (engl. *Standardized MedDRA Query*) (SMQ je skupina od nekoliko preporučenih pojmova MedDRA-e kojima se opisuje određeni medicinski pojam).

<sup>1</sup> Periferna neuropatija je procijenjena koristeći SMQ (široki raspon).

<sup>2</sup> Pneumonitis je procijenjen koristeći SMQ za intersticijsku bolest pluća (široki raspon).

U ovom randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze III, nuspojave koje su rezultirale smrću unutar 30 dana od zadnje doze ispitivanog lijeka zabilježene su u 4% bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom i 4% bolesnika koji su primali gemcitabin kao monoterapiju.

#### Opis odabranih nuspojava

Slijede najčešće i najvažnije incidencije nuspojava u 421 bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa koji su bili liječeni sa 125 mg/m<sup>2</sup> paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom, u dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup>, davanoj 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa u fazi III kliničkog ispitivanja.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

U tablici 8 navedene su učestalosti i težine hematoloških abnormalnosti ustanovljenih laboratorijskim pretragama u bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom, ili samo gemcitabinom.

**Tablica 8: Hematološke abnormalnosti ustanovljene laboratorijskim pretragama u ispitivanju adenokarcinoma pankreasa**

	Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma (125 mg/m <sup>2</sup> )/gemcitabin		Gemcitabin	
	1. – 4. stupanj (%)	3. - 4. stupanj (%)	1. – 4. stupanj (%)	3. - 4. stupanj (%)
Anaemija <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Neutropenija <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Trombocitopenija <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabinom

<sup>b</sup> 388 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj gemcitabinom

<sup>c</sup> 404 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabinom

#### *Periferna neuropatija*

Za bolesnike liječene paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom medijan vremena do prve pojave periferne neuropatije 3. stupnja iznosio je 140 dana. Medijan vremena do poboljšanja za najmanje 1 stupanj bio je 21 dan, a medijan vremena do poboljšanja periferne neuropatije s 3. stupnja na 0. ili 1. stupanj bio je 29 dana. Od bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog periferne neuropatije, 44% (31/70 bolesnika) moglo je nastaviti liječenje paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma pri smanjenoj dozi. Nijedan bolesnik liječen paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s gemcitabinom nije imao perifernu neuropatiju 4. stupnja.

#### *Sepsa*

Sepsa u stopi od 5% zabilježena je u bolesnika s neutropenijom ili bez nje koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom u ispitivanju adenokarcinoma pankreasa. Komplikacije zbog osnovnog karcinoma pankreasa, osobito bilijarna opstrukcija ili prisutnost bilijarnog stenta, ustanovljene su kao značajan dodatni čimbenik. Ako bolesnik razvije vrućicu (bez obzira na broj neutrofila), treba započeti liječenje antibioticima širokog spektra. U slučaju febrilne neutropenije, treba obustaviti liječenje lijekom Pazenir u kombinaciji s gemcitabinom dok se vrućica ne povuče i ne dosegne  $ABN \geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>, a potom nastaviti liječenje pri smanjenoj razini doza (vidjeti dio 4.2).

#### *Pneumonitis*

Pneumonitis je zabilježen u stopi od 4% bolesnika kada se paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma primjenjivao u kombinaciji s gemcitabinom. Od 17 slučajeva

pneumonitisa zabilježenih u bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom, u 2 je slučaja ishod bila smrt. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Kada se isključi etiologija infekcije, te nakon postavljene dijagnoze pneumonitisa, liječenje lijekom Pazenir u kombinaciji s gemcitabinom mora se trajno obustaviti te se mora brzo započeti s odgovarajućim liječenjem i potpornim mjerama (vidjeti dio 4.2).

Rak pluća nemalih stanica (paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma primijenjen u kombinaciji s karboplatinom)

Tablični popis nuspojava

Tablica 9 navodi nuspojave povezane s primjenom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s karboplatinom.

**Tablica 9: Nuspojave zabilježene uz paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s karboplatinom (N = 514)**

Infekcije i infestacije	<i>Često:</i> pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, infekcija mokraćnog sustava <i>Manje često:</i> sepsa, oralna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava <sup>1</sup>	<i>Vrlo često:</i> neutropenija <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>1</sup> , anemija <sup>1</sup> , leukopenija <sup>1</sup> <i>Često:</i> febrilna neutropenija, limfopenija <i>Manje često:</i> pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često:</i> preosjetljivost na lijek, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Vrlo često:</i> smanjeni apetit <i>Često:</i> dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Često:</i> nesаница
Poremećaji živčanog sustava	<i>Vrlo često:</i> periferna neuropatija <sup>2</sup> <i>Često:</i> disgeuzija, glavobolja, omaglica
Poremećaji oka	<i>Često:</i> zamućeni vid
Krvožilni poremećaji	<i>Često:</i> hipotenzija, hipertenzija <i>Manje često:</i> navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Vrlo često:</i> dispneja <i>Često:</i> hemoptiza, epistaksa, kašalj <i>Manje često:</i> pneumonitis <sup>3</sup>
Poremećaji probavnog sustava	<i>Vrlo često:</i> proljev, povraćanje, mučnina, konstipacija <i>Često:</i> stomatitis, dispepsija, bol u abdomenu, disfagija
Poremećaji jetre i žuči	<i>Često:</i> hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Vrlo često:</i> osip, alopecija <i>Često:</i> pruritus, poremećaj noktiju <i>Manje često:</i> ekfolijacija kože, alergijski dermatitis, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Vrlo često:</i> artralgiја, mialgiја <i>Često:</i> bol u leđima, bol u udovima, mišićno-koštani bol
Opći poremećaji	<i>Vrlo često:</i> umor, astenija, periferni edem



i reakcije na mjestu primjene	<p>Često: pireksija, bol u prsnom košu</p> <p>Manje često: upala sluznice, ekstravazacija na mjestu infuzije, upala na mjestu infuzije, osip na mjestu infuzije</p>
Pretrage	<p>Često: povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, smanjena težina</p>

MedDRA = skraćena za Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rječnik medicinskih pojmova za regulatorne poslove.

SMQ = Standardizirani MedDRA upit (engl. *Standardized MedDRA Query*).

<sup>1</sup> Na temelju laboratorijskih procjena: maksimalni stupanj mijelosupresije (liječena populacija).

<sup>2</sup> Periferna neuropatija je procijenjena na temelju SMQ-a za neuropatiju (široki raspon).

<sup>3</sup> Pneumonitis je procijenjen na temelju SMQ-a za intersticijsku plućnu bolest (široki raspon).

Za bolesnike s rakom pluća nemalih stanica liječenih paklitakselom u kombinaciji s karboplatinom, medijan vremena do prve pojave perifernu neuropatije 3. stupnja povezane s liječenjem iznosio je 121 dan, a medijan vremena do poboljšanja perifernu neuropatije s 3. stupnja na 1. stupanj bio je 38 dana. Nijedan bolesnik liječen paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s karboplatinom nije imao perifernu neuropatiju 4. stupnja.

Anemija i trombocitopenija bile su češće zabilježene u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma nego u onoj koja je primala Taxol (54% naspram 28% odnosno 45% naspram 27%).

Toksičnost povezana s taksanom prema samoprocjeni bolesnika dobivena je na temelju 4 podljestvice upitnika za funkcionalnu procjenu terapije raka taksanom (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) - Taxane*). Prema analizi ponovljenog mjerenja, 3 od 4 podljestvice (periferna neuropatija, bol u šakama/stopalima te sluh) bile su u korist paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma i karboplatina ( $p \leq 0,002$ ). Za drugu podljestvicu (edem) nije bilo razlike između liječenih skupina.

#### Postmarketinško razdoblje

Tijekom postmarketinškog praćenja paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma prijavljeni su paraliza kranijalnih živaca, pareza glasnica i rijetki slučajevi teških reakcija preosjetljivosti.

Tijekom liječenja paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma prijavljeni su rijetki slučajevi smanjene oštine vida zbog cistoidnog makularnog edema. Kada se postavi dijagnoza cistoidnog makularnog edema, primjenu lijeka Pazenir treba obustaviti.

Tijekom liječenja paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma zabilježen je sindrom lize tumora.

U nekih bolesnika koji su prethodno bili izloženi kapecitabinu, zabilježena je palmarno-plantarna eritrodizestezija kao dio kontinuiranog praćenja paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma. Budući da su ti događaji prijavljeni spontano tijekom kliničke prakse, nije bilo moguće uspostaviti uzročnu povezanost s događajima te procijeniti stvarnu učestalost.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje paklitakselom. U slučaju predoziranja potrebno je pomno nadzirati bolesnika. Liječenje treba usmjeriti na glavne očekivane toksičnosti kao što su supresija koštane srži, mukozitis i periferna neuropatija.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodni pripravci, taksani, ATK oznaka: L01CD01

#### Mehanizam djelovanja

Paklitaksel je antimikrotubularni lijek koji potiče stvaranje mikrotubula od dimera tubulina te stabilizira mikrotubule sprječavanjem depolimerizacije. Ta stabilnost rezultira inhibicijom normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula koja je ključna za vitalnu interfazu i mitotske funkcije stanice. Pored toga, paklitaksel inducira abnormalne nizove ili "snopove" mikrotubula kroz stanični ciklus te umnaža astere mikrotubula tijekom mitoze.

Pazenir sadrži nanočestice paklitaksela, veličine približno 130 nm, vezane za ljudski serumski albumin gdje je paklitaksel zastupljen u nekristaliničnom, amorfnom stanju. Prilikom intravenske primjene nanočestice se brzo raspadnu u topive komplekse paklitaksela vezanog na albumin, veličine približno 10 nm. Poznato je da albumin posreduje u endotelnoj kaveolarnoj transcitozi sastojaka plazme, a *in vitro* ispitivanja pokazala su da prisutnost albumina povećava prijenos paklitaksela kroz endotelne stanice. Pretpostavlja se da je ovaj povećani transendotelni kaveolarni prijenos posredovan albuminskim receptorom gp-60 te da postoji povećana akumulacija paklitaksela u području tumora zbog izlučenog kiselog proteina bogatog cisteinom (SPARC od engl. *secreted protein acidic and rich in cysteine*) koji na sebe veže albumin.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Rak dojke

Podaci od 106 bolesnika uključenih u dva otvorena ispitivanja s jednom skupinom i od 454 bolesnika liječena u fazi III komparativnog, randomiziranog ispitivanja, dostupni su kako bi poduprli primjenu paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma za liječenje metastatskog raka dojke. Ovi podaci prikazani su u nastavku.

##### Otvorena ispitivanja s jednom skupinom

U jednom ispitivanju paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma primijenjen je kao 30-minutna infuzija u dozi od 175 mg/m<sup>2</sup> u 43 bolesnika s metastatskim rakom dojke. U drugom je ispitivanju korištena doza od 300 mg/m<sup>2</sup> kao 30-minutna infuzija u 63 bolesnika s metastatskim rakom dojke. Bolesnici su liječeni bez premedikacije steroidima ili planiranom potpornom primjenom G-CSF-a (engl. *granulocyte colony stimulating factor*). Ciklusi su primjenjivani u trotjednim vremenskim intervalima. Stope odgovora u svih bolesnika iznosile su 39,5% (95% CI: 24,9%-54,2%) i 47,6% (95% CI: 35,3%-60,0%). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 5,3 mjeseca (175 mg/m<sup>2</sup>; 95% CI: 4,6-6,2 mjeseca) i 6,1 mjesec (300 mg/m<sup>2</sup>; 95% CI: 4,2-9,8 mjeseci).

##### Randomizirano komparativno ispitivanje

Ovo multicentrično ispitivanje provedeno je na bolesnicima s metastatskim rakom dojke liječenim svaka tri tjedna paklitakselom kao jedinim lijekom, bilo paklitakselom baziranom na otapalu u dozi od 175 mg/m<sup>2</sup> u obliku trosatne infuzije s premedikacijom za sprječavanje preosjetljivosti (N = 225) ili paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u dozi od 260 mg/m<sup>2</sup> u obliku 30-minutne infuzije bez premedikacije (N = 229).

Šezdeset i četiri posto bolesnika imalo je pogoršano opće stanje (ECOG 1 ili 2) pri ulasku u

ispitivanje; 79% imalo je visceralne metastaze, a 76% imalo je > 3 sjela metastaza. Četrnaest posto bolesnika nije prethodno primalo kemoterapiju, 27% je primalo samo adjuvantnu kemoterapiju, 40% samo kemoterapiju za metastatsku bolest, a 19% i adjuvantnu kemoterapiju i kemoterapiju za metastatsku bolest. Pedeset i devet posto primilo je ispitivani lijek kao drugu ili sljedeću po redu liniju liječenja. Sedamdeset sedam posto bolesnika bilo je prethodno izloženo antraciklinima.

Rezultati ukupne stope odgovora i vrijeme do progresije bolesti te preživljenja bez progresije bolesti i preživljenja za bolesnike koji su primali > 1. linije liječenja prikazani su u nastavku.

**Tablica 10: Rezultati ukupne stope odgovora, medijana vremena do progresije bolesti te preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača**

Varijabla djelotvornosti	Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma (260 mg/m <sup>2</sup> )	Paklitaksel baziran na otapalu (175 mg/m <sup>2</sup> )	p-vrijednost
<i>Stopa odgovora [95% CI] (%)</i>			
> 1. linije terapije	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>
<i>*Medijan vremena do progresije bolesti [95% CI] (tjedni)</i>			
> 1. linije terapije	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Medijan preživljenja bez progresije bolesti [95% CI] (tjedni)</i>			
> 1. linije terapije	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Preživljenje [95% CI] (tjedni)</i>			
> 1. linije terapije	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

\*Ovi se podaci temelje na Izvješću kliničkog ispitivanja: CA012-0, konačna dopuna datirana 23. ožujka 2005.

<sup>a</sup> Hi-kvadrat test

<sup>b</sup> Log-rang test

U randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju 229 bolesnika liječenih paklitakselom u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma podvrgnuto je procjeni sigurnosti. Neurotoksičnost paklitaksela procijenjena je na temelju poboljšanja za jedan stupanj u bolesnika s 3. stupnjem periferne neuropatije, u bilo kojem trenutku tijekom terapije. Prirodni tijek izlječenja periferne neuropatije u odnosu na početno stanje zbog kumulativne toksičnosti paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma nakon > 6 ciklusa liječenja nije procijenjen i ostaje nepoznat.

#### Adenokarcinom pankreasa

Provedeno je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, otvoreno ispitivanje u 861 bolesnika kako bi se usporedila primjena kombinacije paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabin nasuprot monoterapiji gemcitabinom kao prve linije liječenja u bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa. Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz

Ljudskog seruma primijenjen je bolesnicima (N = 431) kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 40 minuta u dozi od 125 mg/m<sup>2</sup>, nakon čega je primijenjen gemcitabin kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 40 minuta, u dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup> davanoj 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. U usporednoj skupini bolesnicima je primijenjen gemcitabin kao monoterapija (N = 430) u skladu s preporučenom dozom i režimom doziranja. Liječenje se provodilo do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Od 431 bolesnika s adenokarcinomom pankreasa koji su bili randomizirani da primaju paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s gemcitabinom, većina (93%) je bila bijele rase, 4% je bilo crne rase a 2% su bili Azijati. U 16% bolesnika funkcionalni status prema Karnofskyju (KPS) iznosio je 100; 42% imalo je KPS od 90; 35% KPS od 80; 7% KPS od 70; a < 1% bolesnika imalo je KPS manji od 70. Bolesnici u kojih postoji visoki rizik od kardiovaskularnih bolesti, bolest perifernih arterija u anamnezi, i/ili poremećaji vezivnog tkiva i/ili intersticijska bolest pluća, bili su isključeni iz ispitivanja.

Medijan trajanja liječenja bio je 3,9 mjeseci za bolesnike iz skupine koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabin i 2,8 mjeseci u skupini koja je primala gemcitabin. U skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabin 32% bolesnika, u usporedbi s 15% bolesnika iz skupine koja je primala gemcitabin, primalo je terapiju tijekom 6 ili više mjeseci. Za liječenu populaciju, medijan relativnog intenziteta doze za gemcitabin bio je 75% u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabin i 85% u skupini koja je primala gemcitabin. Medijan relativnog intenziteta doze za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma bio je 81%. Bolesnici u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabin (11 400 mg/m<sup>2</sup>) primili su veći medijan kumulativne doze gemcitabina u usporedbi sa skupinom koja je primala gemcitabin (9000 mg/m<sup>2</sup>).

Primarni ishod djelotvornosti bilo je sveukupno preživljenje (OS). Ključni sekundarni ishodi bili su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i stopa sveukupnog odgovora (ORR), a oba ishoda procijenjena su slijepom neovisnom središnjom radiološkom procjenom na temelju smjernica RECIST (verzija 1.0).

**Tablica 11: Rezultati djelotvornosti dobiveni u randomiziranom ispitivanju u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa (populacija s namjerom liječenja)**

	<b>Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma (125 mg/m<sup>2</sup>)/gemcitabin (N = 431)</b>	<b>Gemcitabin (N = 430)</b>
<b>Sveukupno preživljenje</b>		
Broj smrti (%)	333 (77)	359 (83)
Medijan sveukupnog preživljenja, mjeseci (95% CI)	<b>8,5</b> (7,89; 9,53)	<b>6,7</b> (6,01; 7,23)
HR <sub>A+G/G</sub> (95% CI) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
P-vrijednost <sup>b</sup>	<0,0001	
Stopa preživljenja % (95% CI) u		
1. godini	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2. godini	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. percentil sveukupnog preživljenja (mjeseci)	14,8	11,4
<b>Preživljenje bez progresije bolesti</b>		
Smrt ili progresija, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medijan preživljenja bez progresije, mjeseci (95% CI)	<b>5,5</b> (4,47; 5,95)	<b>3,7</b> (3,61; 4,04)

HR <sub>A+G/G</sub> (95%CI) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
P-vrijednost <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Stopa sveukupnog odgovora</b>		
Potvrđeni potpuni ili djelomični sveukupni odgovor, n (%)	<b>99 (23)</b>	<b>31 (7)</b>
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p <sub>A+G</sub> /p <sub>G</sub> (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-vrijednost (hi-kvadrat test)	<0,0001	

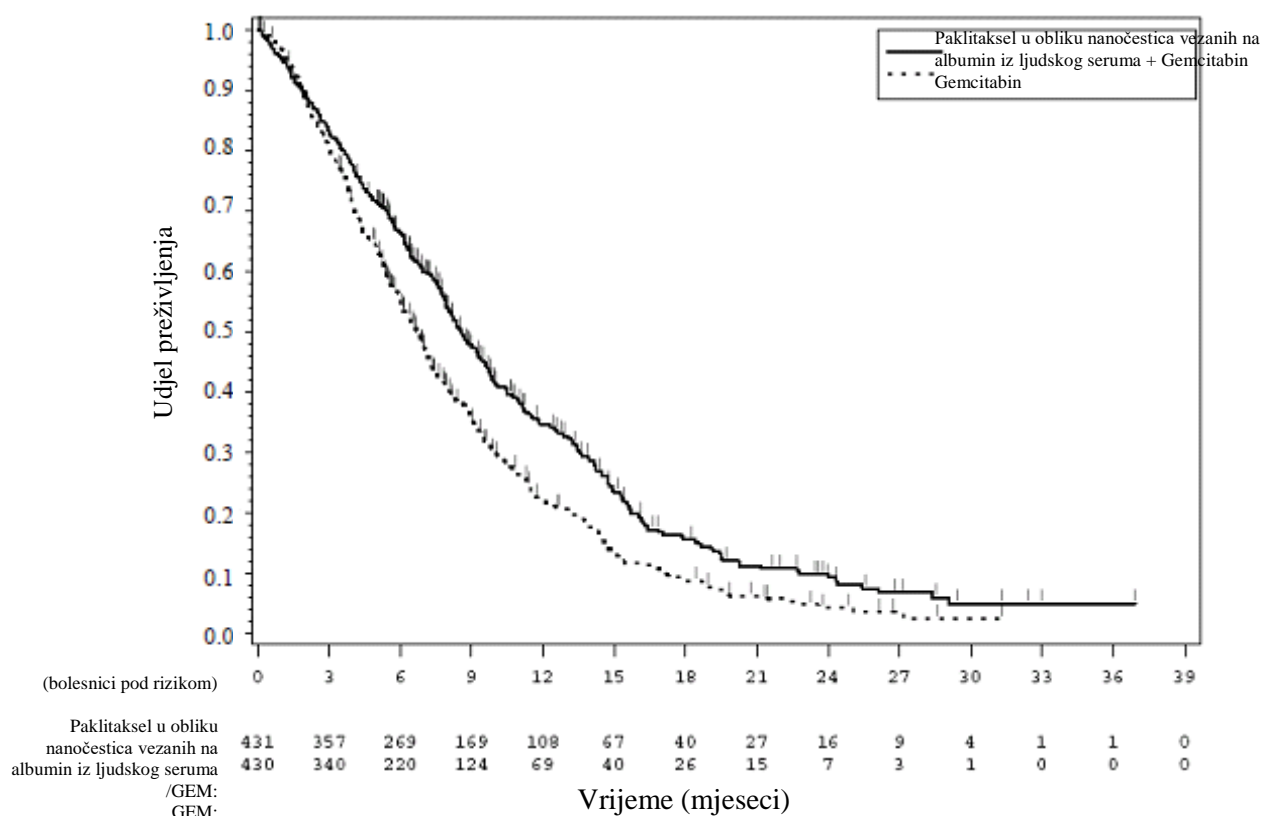
CI = interval pouzdanosti, HRA+G/G = omjer hazarda za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma +gemcitabin/gemcitabin, pA+G/pG = omjer stope odgovora za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma +gemcitabin/gemcitabin

<sup>a</sup> stratificirani Coxov model proporcionalnog hazarda

<sup>b</sup> stratificirani log-rang test, stratificiran prema zemljopisnoj regiji (Sjeverna Amerika nasuprot ostalih regija), KPS (70 do 80 nasuprot 90 do 100), i prisutnost metastaza jetre („da“ nasuprot „ne“).

U bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabin postojalo je statistički značajno poboljšanje u sveukupnom preživljenju u odnosu na bolesnike liječene samo gemcitabinom, s povećanjem medijana sveukupnog preživljenja od 1,8 mjeseci, sveukupnim smanjenjem rizika od smrti od 28%, poboljšanjem stope preživljenja u 1 godini od 59% i poboljšanjem stope preživljenja u 2 godine od 125% .

**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja sveukupnog preživljenja (populacija s namjerom liječenja)**



Učinci liječenja na sveukupno preživljenje bili su u prilog skupine koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabin u većini unaprijed određenih podskupina (uključujući spol, KPS, zemljopisnu regiju, primarno mjesto karcinoma pankreasa, stadij prilikom dijagnoze, prisutnost metastaza jetre, prisutnost peritonejske karcinomatoze, prethodni Whippleov postupak, prisutnost bilijarnog stenta na početku, prisutnost plućnih metastaza i broj metastaznih mjesta). Za bolesnike dobi  $\geq 75$  godina, u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabin i skupinama koje su primale gemcitabin, omjer hazarda preživljenja (HR) iznosio je 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). Za bolesnika s

normalnim početnim razinama CA19-9, omjer hazarda preživljenja bio je 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

U bolesnika liječenih kombinacijom paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma/gemcitabina zabilježeno je statistički značajno poboljšanje u preživljenju bez progresije bolesti nasuprot onima koji su bili liječeni samo gemcitabinom, uz povećanje medijana preživljenja bez progresije bolesti od 1,8 mjeseci.

#### Rak pluća nemalih stanica

Multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje provedeno je u 1052 bolesnika s rakom pluća nemalih stanica IIIb/IV stadija, koji prije nisu bili liječeni kemoterapijom. U ispitivanju se uspoređivao paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u kombinaciji s karboplatinom i paklitaksel na bazi otapala u kombinaciji s karboplatinom kao prva linija liječenja bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica. Više od 99% bolesnika imalo je status općeg zdravlja prema ECOG-u (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ili 1. Bolesnici s postojećom neuropatijom  $\geq 2$ . stupnja ili ozbiljnim medicinskim čimbenicima rizika koji su uključivali bilo koji od glavnih organskih sustava, bili su isključeni. Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma bio je primijenjen bolesnicima (N = 521) kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> davanj 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa bez premedikacije steroidima i bez profilaktičke primjene G-CSF-a. Počevši odmah nakon završetka primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma, karboplatin je davan intravenski u dozi AUC = 6 mg•min/ml samo 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Paklitaksel baziran na otapalu primijenjen je bolesnicima (N = 531) u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup> kao intravenska infuzija tijekom 3 sata uz standardnu premedikaciju, iza čega je odmah slijedila intravenska primjena karboplatina u dozi AUC = 6 mg•min/ml. Svaki lijek davan je 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. U obje ispitivane skupine terapija je primjenjivana do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. U obje skupine bolesnici su primili medijan od 6 ciklusa liječenja.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupna stopa odgovora definirana kao postotak bolesnika koji su postigli objektivno potvrđen potpuni odgovor ili djelomični odgovor prema slijepoj neovisnoj središnjoj radiološkoj procjeni na temelju smjernica RECIST (verzija 1.0). Bolesnici u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s karboplatinom imali su značajno višu ukupnu stopu odgovora u usporedbi s kontrolnom skupinom: 33% naspram 25%, p = 0,005 (tablica 12). Stopa sveukupnog odgovora pokazala je značajnu razliku u skupini koja je primala paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s karboplatinom u usporedbi s kontrolnom skupinom u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica skvamoznog histološkog tipa (N = 450, 41% naspram 24%, p < 0,001), međutim, ta se razlika nije odrazila kao razlika u preživljenju bez progresije bolesti ili sveukupnom preživljenju. Nije bilo razlike u stopi sveukupnog odgovora između terapijskih skupina u bolesnika s histološkim tipom neskvamoznih stanica (N = 602, 26% naspram 25%, p = 0,808).

**Tablica 12: Ukupna stopa odgovora u randomiziranom kliničkom ispitivanju bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (populacija s namjerom liječenja)**

<b>Parametar djelotvornosti</b>	<b>Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma (100 mg/m<sup>2</sup> tjedno) + karboplatin (N = 521)</b>	<b>Paklitaksel baziran na otapalu (200 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna) + karboplatin (N = 531)</b>
<b>Ukupna stopa odgovora (neovisna procjena)</b>		
Potvrđen potpuni ili djelomični ukupni odgovor, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
P <sub>A</sub> /p <sub>T</sub> (95,1% CI)	1313 (1,082; 1,593)	
P-vrijednost <sup>a</sup>	0,005	

CI = interval pouzdanosti, HR<sub>A/T</sub> = omjer hazarda za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s karboplatinom naspram paklitaksela baziranog na otapalu s karboplatinom; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = omjer stope odgovora za paklitaksel u

obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s karboplatinom naspram paklitaksela baziranog na otapalu s karboplatinom

<sup>a</sup> P-vrijednost se temelji na hi-kvadrat testu

Između dviju terapijskih skupina nije bilo statistički značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti (prema slijepoj radiološkoj procjeni) i sveukupnog preživljenja. Provedena je analiza neinferiornosti za PFS i OS uz prethodno određenu granicu neinferiornosti od 15%. Kriterij neinferiornosti ispunjen je i za PFS i OS, s tim da je gornja granica intervala pouzdanosti od 95% za povezane omjere hazarda iznosila manje od 1,176 (tablica 13).

**Tablica 13: Analize neinferiornosti za preživljenje bez progresije bolesti i sveukupno preživljenje u randomiziranom ispitivanju bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (populacija s namjerom liječenja)**

<b>Parametar djelotvornosti</b>	<b>Paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma (100 mg/m<sup>2</sup> tjedno) + karboplatin (N = 521)</b>	<b>Paklitaksel baziran na otapalu (200 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna) + karboplatin (N = 531)</b>
<b>Preživljenje bez progresije bolesti<sup>a</sup> (neovisna procjena)</b>		
Smrt ili progresija, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Medijan preživljenja bez progresije (95% CI) (mjeseci)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR <sub>A/T</sub> (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
<b>Sveukupno preživljenje</b>		
Broj smrti, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Medijan sveukupnog preživljenja (95% CI) (mjeseci)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HRA/T (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval pouzdanosti; HR<sub>A/T</sub> = omjer hazarda za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s karboplatinom naspram paklitaksela baziranog na otapalu s karboplatinom; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = omjer stope odgovora za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s karboplatinom naspram paklitaksela baziranog na otapalu s karboplatinom

<sup>a</sup> Sukladno metodološkom razmatranju EMA-e za PFS kao ishod, u cenzuru nisu bila uključena opažanja koja su nedostajala ili započinjanje sljedeće nove terapije.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje metastatskog raka dojke, adenokarcinoma pankreasa i raka pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika ukupnog paklitaksela određena je u kliničkim ispitivanjima nakon infuzija paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u trajanju od 30 i 180 minuta u rasponima doze od 80 do 375 mg/m<sup>2</sup>. Izloženost paklitakselu (AUC) povećavala se linearno s 2653 na 16 736 ng.h/ml nakon primjenjivanih doza od 80 do 300 mg/m<sup>2</sup>.

U ispitivanju na bolesnicima s uznapredovalim solidnim tumorima uspoređivane su farmakokinetičke značajke paklitaksela nakon intravenske primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u dozi od 260 mg/m<sup>2</sup> tijekom 30 minuta s onima nakon primjene injekcije paklitaksela baziranog na otapalu u dozi od 175 mg/m<sup>2</sup> tijekom 3 sata. Na temelju farmakokinetičke analize bez uključivanja odjeljaka, plazmatski klirens paklitaksela iz paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma bio je veći (43%) nego nakon primjene injekcija paklitaksela baziranog na otapalu, a i njegov volumen distribucije bio je također veći (53%). Nije bilo razlika u završnom poluvijeku.

U ispitivanjima ponovljene doze s 12 bolesnika koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma intravenski u dozi od 260 mg/m<sup>2</sup>, varijabilnost između bolesnika u vrijednosti AUC-a iznosila je 19% (raspon = 3,21% - 37,70%). Nije bilo dokaza akumulacije paklitaksela tijekom više ciklusa liječenja.

#### Distribucija

Nakon primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u bolesnika sa solidnim tumorima, paklitaksel se jednoliko distribuira u krvne stanice i plazmu i u visokom se postotku veže na proteine plazme (94%).

Vežanje paklitaksela na proteine nakon primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma procijenjeno je postupkom ultrafiltracije u ispitivanju s usporedbom nalaza istog bolesnika. Frakcija slobodnog paklitaksela bila je znatno veća kod primjene paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma (6,2%) nego paklitaksela baziranog na otapalu (2,3%). To je rezultiralo značajno većom izloženosti nevezanom paklitakselu iz paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u usporedbi s paklitakselom baziranom na otapalu, iako je ukupna izloženost usporediva. Moguće je da je to zbog toga što paklitaksel nije uhvaćen u micelle Cremophor EL, kao što je slučaj s paklitakselom baziranom na otapalu. Na temelju objavljene literature, *in vitro* ispitivanja vezanja za ljudske serumske proteine (primjenom paklitaksela u koncentracijama od 0,1 do 50 µg/ml) pokazuju da prisutnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina nije utjecala na vežanje paklitaksela za proteine.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, ukupni volumen distribucije iznosi približno 1741 l; taj veliki volumen distribucije upućuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vežanje paklitaksela u tkivima.

#### Biotransformacija i eliminacija

Na temelju objavljene literature, *in vitro* ispitivanja s mikrosomima iz ljudske jetre i rezovima tkiva pokazala su da se paklitaksel primarno metabolizira u 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaksel te u dva manja metabolita, 3'-*p*-hidroksipaklitaksel i 6 $\alpha$ -3'-*p*-dihidroksipaklitaksel. Stvaranje ovih hidroksiliranih metabolita katalizirano je izoenzimima CYP2C8, CYP3A4, odnosno CYP2C8 zajedno s CYP3A4.

U bolesnika s metastatskim rakom dojke, nakon 30-minutne infuzije paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma u dozi od 260 mg/m<sup>2</sup>, srednja vrijednost kumulativne urinarne ekskrecije nepromijenjene djelatne tvari iznosi 4% ukupne primijenjene doze s manje od 1% u obliku metabolita, 6 $\alpha$ -hidroksipaklitaksela i 3'-*p*-hidroksipaklitaksela, što upućuje na znatan klirens koji zaobilazi bubreg. Paklitaksel se uglavnom eliminira jetrenim metabolizmom i izlučivanjem putem žuči.

Pri kliničkom rasponu doze od 80 do 300 mg/m<sup>2</sup>, srednja je vrijednost plazmatskog klirensa paklitaksela u rasponu od od 13 do 30 L/h/m<sup>2</sup>, a prosječni završni poluvijek od 13 do 27 sati.

#### Oštećenje jetrene funkcije

Učinak oštećenja jetrene funkcije na populacijsku farmakokinetiku paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma ispitan je u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima. Ta je analiza uključila bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom (n = 130) i prethodnim blagim (n = 8), umjerenim (n = 7) ili teškim (n = 5) oštećenjem jetrene funkcije (prema kriterijima radne skupine za procjenu organske disfunkcije *Organ Dysfunction Working Group*, američkog Nacionalnog instituta za rak (NCI)). Rezultati pokazuju da blago oštećenje jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1 do  $\leq$  1,5 x GGN) nema klinički važan učinak na farmakokinetiku paklitaksela. U bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin od > 1,5 do  $\leq$  3 x GGN) ili teškim (ukupni bilirubin od > 3 do  $\leq$  5 x GGN) oštećenjem jetrene funkcije, smanjenje maksimalne brzine eliminacije paklitaksela iznosi 22% do 26%, a povećanje srednje vrijednosti AUC-a paklitaksela iznosi približno 20% u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom. Oštećenje jetrene funkcije nije utjecalo na srednju vrijednost C<sub>max</sub> paklitaksela. Osim toga, eliminacija paklitaksela pokazuje obrnutu korelaciju s ukupnim bilirubinom, a pozitivnu korelaciju sa serumskim albuminom.



Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje pokazuje da ne postoji korelacija između jetrene funkcije (kako pokazuje početna razina albumina ili ukupnog bilirubina) i neutropenije nakon podešavanja za izloženost paklitakselu u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s ukupnim bilirubinom  $> 5 \times$  GGN, kao ni za bolesnike s metastatskim adenokarcinomom pankreasa (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje bubrežne funkcije

Analiza populacijske farmakokinetike uključila je bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom ( $n = 65$ ) i one s prethodnim blagim ( $n = 61$ ), umjerenim ( $n = 23$ ) ili teškim ( $n = 1$ ) oštećenjem bubrežne funkcije (prema nacrtu kriterija za smjernice američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) iz 2010.). Blago do umjereni oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina od  $\geq 30$  do  $< 90$  ml/min) nema klinički važan učinak na maksimalnu brzinu eliminacije i sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i  $C_{max}$ ). Farmakokinetički podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nisu dostatni, a nema ih za bolesnike s završnim stadijem bubrežne bolesti.

#### Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma uključila je bolesnike u dobi od 24 do 85 godina i pokazuje da dob ne utječe značajno na maksimalnu brzinu eliminacije i sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i  $C_{max}$ ). Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje na temelju podataka za 125 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima pokazuje da bi bolesnici u dobi od  $\geq 65$  godina mogli biti osjetljiviji na razvoj neutropenije unutar prvog ciklusa liječenja, iako dob ne utječe na izloženost paklitakselu u plazmi.

#### Drugi intrinzični čimbenici

Analize populacijske farmakokinetike za paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma pokazuju da spol, rasa (azijati nasuprot bijelaca) te vrsta solidnih tumora nemaju klinički važan učinak na sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i  $C_{max}$ ). U bolesnika težine 50 kg vrijednosti AUC-a paklitaksela bile su približno 25% niže nego u bolesnika težine 75 kg. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kancerogeni potencijal paklitaksela nije ispitivan. Međutim, na temelju objavljene literature, paklitaksel je zbog svog farmakodinamičkog mehanizma djelovanja potencijalno kancerogen i genotoksičan lijek u kliničkim dozama. Paklitaksel se pokazao klastogenim u uvjetima *in vitro* (uzrokuje kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima) te u uvjetima *in vivo* (test mikrojezgre na miševima). Paklitaksel se pokazao genotoksičnim u uvjetima *in vivo* (test mikrojezgre na miševima), ali nije uzrokovao mutagenost u Amesovom testu ili testu mutacije gena jajnika kineskog hrčka/hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (CHO/HGPRT).

Paklitaksel se u dozama nižim od terapijskih doza za čovjeka povezuje s niskom plodnošću kada se primjenjuje prije i tijekom parenja u mužjaka i ženki štakora, te s fetalnom toksičnošću u štakora. Ispitivanja paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma na životinjama pokazala su nepovratne, toksične učinke na muške reproduktivne organe na klinički značajnim razinama izloženosti.

Paklitaksel i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Nakon intravenske primjene radioaktivno označenog paklitaksela ženka štakora između 9. i 10. postpartalnog dana, koncentracije radioaktivnosti u mlijeku bile su više nego u plazmi i smanjivale su se usporedno s koncentracijama u plazmi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

albumin (ljudski)  
natrijev kaprilat  
N-acetil-DL-triptofan  
natrijev klorid  
kloridna kiselina  
natrijev hidroksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorene bočice

2 godine

#### Stabilnost rekonstituirane disperzije u bočici

Kemijska i fizikalna stabilnost disperzije u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C kada je bočica u originalnom pakiranju i zaštićena od jake svjetlosti. U čistoj sobi može se koristiti drugi način zaštite od svjetlosti. S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah ubrizgati u infuzijsku vrećicu osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja koja se koristila ne isključuje rizik od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja disperzije u primjeni odgovoran je korisnik.

#### Stabilnost rekonstituirane disperzije u vrećici za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost disperzije u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, uz zaštitu od svjetlosti, te nakon toga tijekom 4 sata na temperaturi od 15°C do 25°C. S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah primijeniti osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja koja se koristila ne isključuje rizik od mikrobne kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja disperzije u primjeni odgovoran je korisnik.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

#### Neotvorene bočice

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ni zamrzavanje ni hlađenje ne mogu negativno utjecati na stabilnost lijeka.

#### Rekonstituirana disperzija

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od 50 ml (staklo tipa 1) s čepom (od butilne gume), s prstenom (aluminij), koja sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Veličina pakiranja: jedna bočica.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Priprema i mjere opreza kod primjene

Paklitaksel je citotoksični antitumorski lijek i, kao i s drugim potencijalno toksičnim tvarima, treba biti oprezan prilikom rukovanja lijekom Pazener. Preporučuje se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće. Ako disperzija dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati

vodom i sapunom. Ako dođe u dodir sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Pazenir treba pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudne zdravstvene radnice ne smiju rukovati lijekom Pazenir.

S obzirom na mogućnost ekstravazacije, savjetuje se pomno nadziranje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka. Ograničavanje trajanja infuzije lijeka Pazenir na 30 minuta, kao što je preporučeno, smanjuje vjerojatnost reakcija povezanih s infuzijom.

#### Rekonstitucija i primjena lijeka

Pazenir isporučuje se kao sterilni liofilizirani prašak za rekonstituciju prije primjene. Nakon rekonstitucije, svaki ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Uporabom sterilne štrcaljke, 20 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za infuziju treba polako injicirati u bočicu s lijekom Pazenir tijekom najmanje 1 minute.

Otopinu treba usmjeriti na unutarnju stijenku bočice. Otopinu nemojte injicirati izravno na prašak jer će nastati pjena.

Nakon završetka dodavanja, bočica treba odstajati najmanje 5 minuta da bi se omogućilo dovoljno natapanje krutine. Potom bočicu treba nježno i polako okretati i/ili prevrtati najmanje 2 minute sve do potpune redisperzije praška. Mora se izbjeći stvaranje pjene. Ako se pojavi pjena ili nakupine, otopina mora odstajati najmanje 15 minuta dok se pjena ne slegne.

Rekonstituirana disperzija treba biti mliječne boje i homogena, bez vidljivih taloga. Moguća je pojava laganog taloženja rekonstituirane disperzije. Ako su nakupine ili talozi vidljivi, bočicu treba ponovno nježno preokrenuti da bi se osigurala potpuna redisperzija prije primjene. Pregledajte disperziju u bočici zbog prisutnosti čestica. Nemojte primijeniti rekonstituiranu disperziju ako u bočici primijetite čestice.

Treba izračunati točan ukupni volumen doziranja disperzije od 5 mg/ml potreban za bolesnika i odgovarajuću količinu rekonstituiranog lijeka Pazenir ubrizgati u praznu, sterilnu, PVC ili ne-PVC vrećicu za intravensku infuziju.

Uporaba medicinskih proizvoda koje sadrže silikonsko ulje kao lubrikant (tj. štrcaljke i intravenske vrećice) za rekonstituciju i primjenu lijeka Pazenir može rezultirati stvaranjem proteinskih vlakana. Da biste izbjegli unos tih vlakana, primjenjujte Pazenir s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm. Uporabom filtra od 15 µm postiže se uklanjanje vlakana, a fizikalna ili kemijska svojstva rekonstituiranog lijeka nisu promijenjena.

Uporaba filtara s otvorima veličine manje od 15 µm može za posljedicu imati začepljenje filtra.

Uporaba posebnih spremnika ili kompleta za primjenu otopine bez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) nije nužna za pripremu ili primjenu infuzije lijeka Pazenir.

Nakon primjene preporučuje se intravensku liniju isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Njemačka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1317/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

6. svibnja 2019. godine

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Njemačka

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Teva Nederland B.V. (dodatna tvrtka)  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
GA-2031 Haarlem  
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pazenir 5 mg/ml prašak za disperziju za infuziju  
paklitaksel

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: otopina ljudskog albumina (koja sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat).

Sadrži natrij, vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za disperziju za infuziju.

1 bočica

100 mg/20 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intravenski

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne smije biti zamjena za drugi pripravak paklitaksela, niti se smije zamijeniti drugim pripravcima paklitaksela.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju do primjene radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti u uputi o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1317/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pazenir 5 mg/ml prašak za disperziju za infuziju  
paklitaksel

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: otopina ljudskog albumina (koja sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat).

Sadrži natrij, vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za disperziju za infuziju

100 mg/20 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenski

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Neotvorene bočice: spremnik čuvati u vanjskom pakiranju do primjene radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1317/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR- PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Pazenir 5 mg/ml prašak za disperziju za infuziju paklitaksel

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pazenir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pazenir
3. Kako primjenjivati Pazenir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pazenir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Pazenir i za što se koristi

##### Što je Pazenir

Kao djelatnu tvar Pazenir sadrži paklitaksel u obliku sićušnih čestica poznatih kao nanočestice, vezanih na ljudski protein albumin. Paklitaksel pripada skupini lijekova zvanih taksani, koji se koriste za liječenje raka.

- Paklitaksel je sastavni dio lijeka koji utječe na rak. Djeluje tako da zaustavlja dijeljenje stanica raka – to znači da one umiru.
- Albumin je sastavni dio lijeka koji pomaže otapanje paklitaksela u krvi te prodiranje paklitaksela kroz stijenke krvnih žila u tumor. To znači da nisu potrebne druge kemijske tvari koje mogu izazvati nuspojave, a koje bi mogle ugroziti život. Takve nuspojave javljaju se mnogo rjeđe kad se primjenjuje Pazenir.

##### Za što se Pazenir koristi

Pazenir koristi se za liječenje ovih vrsta raka:

##### Rak dojke

- Rak dojke koji se proširio na druge dijelove tijela (to se naziva metastatski rak dojke).
- Pazenir koristi se za liječenje metastatskog raka dojke kada se pokušalo s najmanje jednim od drugih oblika liječenja ali nije bio djelotvoran, i kada niste podobni za liječenja koja sadrže skupinu lijekova pod nazivom antraciklini.
- U bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su primali paklitaksel vezan za ljudski protein albumin kada se druga terapija pokazala neuspješnom, opažena je veća vjerojatnost smanjenja veličine tumora, a bolesnici su živjeli dulje od onih koji su se liječili nekom drugom terapijom.

##### Rak gušterače

- Ako imate metastatski rak gušterače (karcinom pankreasa), Pazenir se koristi zajedno s lijekom koji se naziva gemcitabin. Osobe s metastatskim rakom gušterače (rak gušterače koji se proširio na druge dijelove tijela), a koji su primali paklitaksel u obliku nanočestica vezanih na albumin iz ljudskog seruma s gemcitabinom u kliničkom ispitivanju, živjeli su dulje od onih koji su primali samo gemcitabin.



## Rak pluća

- Pazenir također se koristi s lijekom pod nazivom karboplatin ako imate najčešći oblik raka pluća koji se naziva "rak pluća nemalih stanica".
- Pazenir koristi se za liječenje raka pluća nemalih stanica kada kirurški zahvat ili radioterapija ne bi bili pogodni za liječenje bolesti.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Pazenir

### Nemojte primjenjivati Pazenir

- ako ste alergični (preosjetljivi) na paklitaksel ili neki drugi sastojak lijeka Pazenir (naveden u dijelu 6);
- ako dojíte;
- ako imate nizak broj bijelih krvnih stanica (početni broj neutrofila < 1500 stanica/mm<sup>3</sup> - liječnik će Vas savjetovati o tome).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Pazenir:

- ako imate oslabljenu funkciju bubrega;
- ako imate teške probleme s jetrom;
- ako imate probleme sa srcem.

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako tijekom liječenja lijekom Pazenir opazite bilo koje od ovih stanja; liječnik će možda htjeti prekinuti liječenje ili smanjiti dozu:

- ako opazite abnormalnu pojavu modrica, krvarenja ili znakove infekcija kao što su grlobolja ili vrućica;
- ako osjetite utrnulost, trnce, osjećaj bockanja, osjetljivost na dodir ili slabost u mišićima;
- ako Vam se pojave tegobe s disanjem poput nedostatka zraka ili suhog kašlja.

### Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije ispitan u djece i adolescenata jer se rak dojke, rak gušterače i rak pluća ne javljaju u tim dobnim skupinama.

### Drugi lijekovi i Pazenir

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. To se odnosi i na lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući biljne pripravke. Tako je zbog toga što Pazenir može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Osim toga, drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje Pazenir.

Budite oprezni i posavjetujte se s liječnikom kada primjenjujete Pazenir istodobno s nekim od sljedećih lijekova:

- lijekovi za liječenje infekcija (tj. antibiotici kao što su eritromicin, rifampicin, itd.; provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni je li lijek koji uzimate antibiotik), uključujući lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol)
- lijekovi koji pomažu stabilizirati raspoloženje poznati kao antidepresivi (npr. fluoksetin)
- lijekovi za liječenje napadaja (u epilepsiji) (npr. karbamazepin, fenitoin)
- lijekovi koji pomažu sniziti razine lipida u krvi (npr. gemfibrozil)
- lijekovi protiv žgaravice ili želučanog vrieda (npr. cimetidin)
- lijekovi za liječenje HIV-a i SIDA-e (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- lijek pod nazivom klopidogrel koji se koristi za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Paklitaksel može uzrokovati ozbiljne urođene mane te ga stoga ne smijete uzimati ako ste trudni. Vaš će liječnik dogovoriti testiranje na trudnoću prije početka liječenja lijekom Pazenir.

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti djelotvorne metode zaštite od začeća tijekom liječenja, i mjesec dana nakon završetka liječenja lijekom Pazenir.

Nemojte dojiti za vrijeme primjene lijeka Pazenir jer nije poznato prelazi li djelatna tvar paklitaksel u majčino mlijeko.

Muškim se bolesnicima savjetuje da izbjegavaju začeće djeteta tijekom liječenja, i do šest mjeseci nakon završetka liječenja, te bi trebali potražiti savjet o pohrani sjemena prije početka liječenja jer postoji mogućnost trajne neplodnosti zbog liječenja lijekom Pazenir.

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Neke osobe mogu osjećati umor ili omaglicu nakon primjene lijeka Pazenir. Ako se to dogodi Vama, nemojte voziti ni rukovati alatima ili strojevima.

Ako ste dobili druge lijekove kao dio svog liječenja, trebate pitati svog liječnika za savjet u vezi s vožnjom i rukovanjem strojevima.

### **Pazenir sadrži natrij.**

Svaki ml lijeka Pazenir sadrži približno 4,2 mg natrija. O tome treba voditi računa ako ste na dijati s ograničenim unosom natrija.

## **3. Kako primjenjivati Pazenir**

Pazenir davat će Vam liječnik ili medicinska sestra u venu putem infuzije. Doza koju ćete primiti temelji se na površini Vašeg tijela i rezultatima krvnih pretraga. Uobičajena doza za rak dojke iznosi 260 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine i daje se tijekom 30 minuta. Uobičajena doza za uznapredovali rak gušterače iznosi 125 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine i daje se tijekom 30 minuta. Uobičajena doza za rak nemalih stanica pluća iznosi 100 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine i daje se tijekom 30 minuta.

### **Kako ćete često primiti Pazenir?**

Za liječenje metastatskog raka dojke, Pazenir obično se daje jednom svaka tri tjedna (1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa).

Za liječenje uznapredovalog raka gušterače, Pazenir se daje 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, s tim da se gemcitabin daje odmah nakon primjene lijeka Pazenir.

Za liječenje raka nemalih stanica pluća, Pazenir daje se jednom svaki tjedan (tj. 1., 8. i 15. Dana 21-dnevnog ciklusa), s tim da se karboplatin daje jednom svaka tri tjedna (tj. samo 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa) odmah nakon primjene lijeka Pazenir.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Vrlo česte** nuspojave mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba:

- gubitak kose (u većini slučajeva gubitak kose pojavio se za manje od mjesec dana od početka uzimanja paklitaksela, a kada se dogodi, gubitak kose je izrazit (više od 50%) u većine bolesnika)
- osip
- abnormalno smanjenje broja vrsta bijelih krvnih stanica (neutrofila, limfocita ili leukocita) u krvi
- manjak crvenih krvnih stanica (eritrocita)
- smanjenje broja krvnih pločica (trombocita) u krvi
- učinak na periferne živce (bol, utrnulost, trnci ili gubitak osjeta)
- bol u zglobu ili zglobovima
- bol u mišićima
- mučnina, proljev, zatvor, ranice u ustima, gubitak apetita
- povraćanje
- slabost i umor, vrućica
- dehidracija, poremećaj okusa, gubitak težine
- niske razine kalija u krvi
- depresija, teškoće sa spavanjem
- glavobolja
- zimica
- poteškoće u disanju
- omaglica
- oticanje sluznica i mekih tkiva
- povišene vrijednosti pretraga funkcije jetre
- bol u udovima
- kašalj
- bol u trbuhu
- krvarenje iz nosa.

**Česte** nuspojave mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba:

- svrbež, suha koža, poremećaji noktiju
- infekcija, vrućica s padom broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila) u krvi, navale crvenila, afte, teške infekcije krvi koje mogu biti uzrokovane smanjenim brojem bijelih krvnih stanica
- smanjenje broja svih krvnih stanica
- bol u prsnom košu ili grlu
- loša probava, nelagoda u trbuhu
- začepljen nos
- bol u leđima, bol u kostima
- smanjena koordinacija mišića ili poteškoće pri čitanju, pojačano ili smanjeno suženje, gubitak trepavica
- promjene u brzini otkucaja srca ili u srčanom ritmu, zatajenje srca
- sniženi ili povišeni krvni tlak
- crvenilo ili otečenost na mjestu uboda iglom
- tjeskoba
- plućna infekcija
- infekcija mokraćnog sustava
- začepljenje crijeva, upala debelog crijeva, upala žučnog kanala
- akutno zatajenje bubrega
- povišeni bilirubin u krvi

- iskašljavanje krvi
- suha usta, otežano gutanje
- mišićna slabost
- zamućeni vid.

**Manje česte** nuspojave mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba:

- povećana tjelesna težina, povišena razina laktatdehidrogenaze u krvi, smanjena funkcija bubrega, povišeni šećer u krvi, povišena razina fosfora u krvi
- smanjeni ili odsutni refleksi, nevoljni pokreti, bol uzduž živca, nesvjestica, omaglica prilikom ustajanja, tresavica, paraliza živca na licu
- nadražene oči, bolne oči, crvene oči, svrbež očiju, dvoslike, smanjeni vid ili bljeskanje pred očima, zamućen vid zbog oticanja mrežnice (cistoidni makularni edem)
- bol u uhu, zvonjava u ušima
- kašalj sa sluzi, nedostatak zraka prilikom hodanja ili penjanja stepenicama, curenje iz nosa ili suhi nos, utišano disanje, voda u plućima, gubitak glasa, krvni ugrušak u plućima, suhoća grla
- plinovi, grčevi u želucu, bolne ili ranjene desni, krvarenje iz rektuma
- bolno mokrenje, učestalo mokrenje, krv u mokraći, nesposobnost zadržavanja mokraće
- bol i nelagoda oko noktiju, gubitak noktiju, koprivnjača, bolna koža, crvena koža od sunca, promjena boje kože, pojačano znojenje, noćna znojenja, bijela područja kože, ranice, otečeno lice
- snižena razina fosfora u krvi, zadržavanje tekućine, niska razina albumina u krvi, pojačana žeđ, snižena razina kalcija u krvi, snižen šećer u krvi, snižena razina natrija u krvi
- bol i otečenost nosa, kožne infekcije, infekcije uzrokovane kateterom
- nastanak modrica
- bol na mjestu tumora, odumiranje tumora
- sniženi krvni tlak prilikom ustajanja, hladnoća šaka i stopala
- otežano hodanje, otečenost
- alergijska reakcija
- smanjena jetrena funkcija, uvećana jetra
- bol u dojčkama
- nemir
- mala krvarenja u koži zbog krvnih ugrušaka
- stanje koje uključuje uništavanje crvenih krvnih stanica i akutno zatajenje bubrega.

**Rijetke** nuspojave mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba:

- kožna reakcija na drugi lijek ili upala pluća nakon ozračivanja
- krvni ugrušak
- jako usporeni puls, srčani udar
- istjecanje lijeka izvan vene
- poremećaj sustava električne provodljivosti srca (atrioventrikularni blok).

**Vrlo rijetke** nuspojave mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba:

- teška upala/ izbijanje kožnih promjena i promjena na sluznicama (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Pazenir

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice: spremnik čuvati u vanjskom pakiranju do primjene radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prve rekonstitucije, potrebno je odmah primijeniti disperziju. Ako se ne primijeni odmah, disperzija se može čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C) do 24 sata u bočici koja se čuva u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljenu disperziju u intravenskom dripu može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, uz zaštitu od svjetlosti, te nakon toga 4 sata na temperaturi od 15°C do 25°C.

Vaš liječnik ili ljekarnik odgovoran je za pravilno zbrinjavanje neupotrijebljenog lijeka Pazenir.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Pazenir sadrži

Djelatna tvar je paklitaksel.

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, jedan ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Drugi sastojak je ljudski albumin (koji sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat), vidjeti dio 2 „Pazenir sadrži natrij“.

### Kako Pazenir izgleda i sadržaj pakiranja

Pazenir je prašak bijele do žute boje za disperziju za infuziju. Pazenir je dostupan u staklenim bočicama koje sadrže 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Svako pakiranje sadrži 1 bočicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Njemačka

### Proizvođač

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Njemačka

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
Haarlem  
2031 GA  
Nizozemska

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5

2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Actavis EAD  
Tel: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.,  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 6400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Eesti**

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 214 767 550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0) 51 321 740

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

Actavis Pharmaceutical Iceland ehf.  
Sími: + 354 550 3300

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Zdravstveni radnici**

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje****Priprema i mjere opreza kod primjene**

Paklitaksel je citotoksični antitumorski lijek i, kao i s drugim potencijalno toksičnim tvarima, treba biti oprezan prilikom rukovanja lijekom Pazenir. Moraju se koristiti rukavice, zaštitne naočale i zaštitna odjeća. Ako disperzija lijeka Pazenir dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako Pazenir dođe u dodir sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Pazenir treba pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudne zdravstvene radnice ne smiju rukovati lijekom Pazenir.

S obzirom na mogućnost ekstravazacije, savjetuje se pomno nadziranje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka. Ograničavanje trajanja infuzije lijeka Pazenir na 30 minuta, kao što je preporučeno, smanjuje vjerojatnost reakcija povezanih s infuzijom.

**Rekonstitucija i primjena lijeka**

Pazenir primjenjuje se pod nadzorom iskusnog onkologa na odjelima koji su specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova.

Pazenir se isporučuje kao sterilni liofilizirani prašak za rekonstituciju prije uporabe. Nakon rekonstitucije, svaki ml disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin. Rekonstituirana disperzija lijeka Pazenir primjenjuje se intravenski s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm.

**Rekonstitucija 100 mg:**

Uporabom sterilne štrcaljke, 20 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za infuziju treba polako injicirati u bočicu sa 100 mg lijeka Pazenir tijekom najmanje 1 minute.

Otopinu treba usmjeriti na unutarnju stijenku bočice. Otopinu nemojte injicirati izravno na prašak jer

će nastati pjena.

Nakon završetka dodavanja, bočica treba odstajati najmanje 5 minuta da bi se omogućilo dovoljno natapanje krutine. Potom bočicu treba nježno i polako okretati i/ili prevrtati najmanje 2 minute sve do potpune redisperzije praška. Mora se izbjeći stvaranje pjene. Ako se pojavi pjena ili nakupine, disperzija mora odstajati najmanje 15 minuta dok se pjena ne slegne.

Rekonstituirana disperzija treba biti mliječne boje i homogena, bez vidljivih taloga. Moguća je pojava laganog taloženja rekonstituirane disperzije. Ako su nakupine ili talozi vidljivi, bočicu treba ponovno nježno preokrenuti da bi se osigurala potpuna redisperzija prije primjene.

Pregledajte disperziju u bočici zbog prisutnosti čestica. Nemojte primijeniti rekonstituiranu disperziju ako u bočici primijetite čestice.

Treba izračunati točan ukupni volumen doziranja disperzije od 5 mg/ml potreban za bolesnika i odgovarajuću količinu rekonstituiranog lijeka Pazenir ubrizgati u praznu, sterilnu, PVC ili ne-PVC vrećicu za intravensku infuziju.

Uporaba medicinskih proizvoda koje sadrže silikonsko ulje kao lubrikant (tj. štrcaljke i intravenske vrećice) za rekonstituciju i primjenu lijeka Pazenir može rezultirati stvaranjem proteinskih vlakana. Da biste izbjegli unos tih vlakana, primjenjujte Pazenir s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm. Uporabom filtra od 15 µm postiže se uklanjanje vlakana, a fizikalna ili kemijska svojstva rekonstituiranog lijeka nisu promijenjena.

Uporaba filtara s otvorima veličine manje od 15 µm može za posljedicu imati začepljenje filtra.

Uporaba posebnih spremnika ili kompleta za primjenu otopine bez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) nije nužna za pripremu ili primjenu infuzije lijeka Pazenir.

Nakon primjene preporučuje se intravensku liniju isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **Stabilnost**

Neotvorene bočice lijeka Pazenir stabilne su do datuma naznačenog na pakiranju kada se bočica čuva u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ni zamrzavanje ni hlađenje ne mogu negativno utjecati na stabilnost lijeka. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### **Stabilnost rekonstituirane disperzije u bočici**

Nakon prve rekonstitucije, disperziju treba odmah ubrizgati u vrećicu za infuziju. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost disperzije u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C u originalnom pakiranju, uz zaštitu od jake svjetlosti.

### **Stabilnost rekonstituirane disperzije u vrećici za infuziju**

Nakon rekonstitucije, rekonstituiranu disperziju u vrećici za infuziju treba odmah primijeniti. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost disperzije u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, uz zaštitu od svjetlosti, te nakon toga tijekom 4 sata na temperaturi od 15°C do 25°C.