SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alsicrosa 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúznu disperziu.

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

Prášok bielej až žltej farby alebo lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Alsicrosa v kombinácii s gemcitabínom je indikovaná v prvej línii liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu u dospelých pacientov.

Alsicrosa v kombinácii s karboplatinou je indikovaná v prvej línii liečby nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potenciálne kuratívnu operáciu a/alebo radiačnú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Karcinóm prsníka

Odporúčaná dávka Alsicrosy je 260 mg/m^2 podávaná intravenózne po dobu 30 minút každé 3 týždne.

Úpravy dávky počas liečby karcinómu prsníka
Pacientom, u ktorých sa vyskytne závažná neutropénia (počet neutrofilov < 500 buniek/mm^3 po dobu jedného týždňa alebo dlhšie) alebo závažná senzorická neuropatia počas liečby Alsicrosou, sa má

dávka pre nasledujúce cykly znížiť na 220 mg/m^2. Po opätovnom výskyte závažnej neutropénie alebo závažnej senzorickej neuropatie sa má ďalšia dávka znížiť na 180 mg/m^2. Alsicrosa sa nemá podávať, kým sa počet neutrofilov nevráti na > 1 500 buniek/mm^3. Pri senzorickej neuropatii 3. stupňa sa liečba pozastaví dovtedy, kým sa neupraví na 1. alebo 2. stupeň, a pre všetky následné cykly sa pokračuje v podávaní zníženej dávky.

Adenokarcinóm pankreasu

Odporúčaná dávka Alsicrosy v kombinácii s gemcitabínom je 125 mg/m^2 podávaná intravenózne po dobu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. Odporúčaná dávka súbežne podávaného gemcitabínu je 1 000 mg/m^2 podávaná intravenózne po dobu 30 minút ihneď po ukončení podania Alsicrosy v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Úpravy dávky počas liečby adenokarcinómu pankreasu

Tabuľka 1: Úrovne znižovania dávky u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

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

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

Deň cyklu	**Počet ANC (buniek/mm^3)**		**Počet trombocytov (buniek/mm^3)**	**Dávka Alsicrosy**	**Dávka gemcitabínu**
1. deň	< 1 500	ALEBO	< 100 000	Odložte podávanie dávky do obnovenia počtu buniek	
8. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky 8. deň podané bez zmeny:					
15. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory bielych krviniek ALEBO Znížte dávky o 1 úroveň oproti dávkam, ktoré boli podané 8. deň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	

Deň cyklu	**Počet ANC (buniek/mm^3)**		**Počet trombocytov (buniek/mm^3)**	**Dávka Alsicrosy**	**Dávka gemcitabínu**
15. deň: Ak boli dávky podané 8. deň znížené:					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory bielych krviniek ALEBO Podajte rovnaké dávky ako 8. deň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory bielych krviniek ALEBO Znížte dávky o 1 úroveň oproti dávkam, ktoré boli podané 8. deň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak neboli dávky 8. deň podané:					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory bielych krviniek ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 1 úroveň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň a následne podajte rastové faktory bielych krviniek ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 2 úrovne	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	

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

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

Nežiaduci účinok lieku (*adverse drug reaction*, ADR)	**Dávka Alsicrosy**	**Dávka gemcitabínu**
Febrilná neutropénia: 3. alebo 4. stupeň	Pozastavte podávanie dávok dovtedy, kým horúčka neustúpi a ANC nebude ≥ 1 500; pokračujte s dávkami na najbližšej nižšej úrovni dávok[a].	
Periférna neuropatia: 3. alebo 4. stupeň	Nepodávajte dávku dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu na stupeň ≤ 1. ; pokračujte s dávkami na najbližšej nižšej úrovni dávok[a].	Podajte rovnakú dávku

Nežiaduci účinok lieku (*adverse drug reaction*, ADR)	**Dávka Alsicrosy**	**Dávka gemcitabínu**
Kožná toxicita: 2. alebo 3. stupeň	Pokračujte s dávkami na najbližšej nižšej úrovni dávok[a]; ak ADR pretrváva, ukončite liečbu	
Gastrointestinálna toxicita: mukozitída 3. stupňa alebo hnačka	Nepodávajte dávky dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na stupeň ≤ 1; pokračujte s dávkami na najbližšej nižšej úrovni dávok[a].	

[a] Pozri tabuľku 1 pre úrovne znižovania dávky

Nemalobunkový karcinóm pľúc:

Odporúčaná dávka Alsicrosy je 100 mg/m^2 podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka karboplatiny je AUC = 6 mg•min/ml iba v deň 1 každého 21-dňového cyklu, podaná ihneď po ukončení podávania Alsicrosy.

Úprava dávky počas liečby nemalobunkového karcinómu pľúc:

Alsicrosa sa nemá podávať v 1. deň cyklu, pokiaľ nie je absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) ≥ 1 500 buniek/mm^3 a počet trombocytov ≥ 100 000 buniek/mm^3. Pre každú nasledujúcu týždennú dávku Alsicrosy musia mať pacienti ANC ≥ 500 buniek/mm^3 a trombocyty > 50 000 buniek/mm^3 alebo sa má odložiť podávanie dávky do obnovenia počtu buniek. Keď sa počty buniek obnovia, znovu začnite dávkovanie v nasledujúci týždeň podľa kritérií uvedených v tabuľke 4. Znížte nasledujúcu dávku iba vtedy, ak sú splnené kritériá v tabuľke 4.

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

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

[1] 1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku Alsicrosy a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku Alsicrosy; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.
[2] Maximálne 7 dní po určenom dátume 1 dávky ďalšieho cyklu.

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

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

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

[1] 1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku Alsicrosy a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku Alsicrosy; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.

Osobitné populácie

Poškodenie pečene

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

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

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

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

Poškodenie obličiek

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

Staršie osoby

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

Z 229 pacientov v randomizovanej štúdii, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii pri liečbe karcinómu prsníka, malo 13 % minimálne 65 rokov a < 2 % pacientov malo 75 rokov a viac. Neobjavili sa žiadne toxicity, ktoré by sa vyskytovali oveľa častejšie u pacientov vo veku minimálne 65 rokov, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Avšak následná analýza 981 pacientov, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka,

z ktorých 15 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 2 % boli vo veku ≥ 75 rokov, ukázala vyšší výskyt epistaxy, hnačky, dehydratácie, únavy a periférneho edému u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

V randomizovanej štúdii bolo zo 421 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom, 41 % vo veku 65 rokov a viac a 10 % vo veku 75 rokov a viac. U pacientov vo veku 75 rokov a viac, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií a nežiaducich reakcií, ktoré viedli k ukončeniu liečby (pozri časť 4.4). Pacienti s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a viac sa majú starostlivo vyšetriť predtým, ako sa zvažuje ich liečba (pozri časť 4.4).

Z 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v randomizovanej štúdii, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou, malo 31 % 65 rokov alebo viac a 3,5 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Prípady útlmu kostnej drene, periférnej neuropatie a bolesti kĺbov boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s použitím paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatiny u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Použitie paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu metastatického karcinómu prsníka, adenokarcinómu pankreasu alebo nemalobunkového karcinómu pľúc.

Spôsob podávania

Podajte rekonštituovanú disperziu Alsicrosy intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter. Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznu linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Laktácia (pozri časť 4.6).

Pacienti s východiskovým počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm^3.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Precitlivenosť

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

Hematológia

Pri liečbe paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín často dochádza k potlačeniu krvotvorby v kostnej dreni (najmä k neutropénii). Neutropénia je toxicita závislá od dávky a obmedzujúca dávku. Počas liečby Alsicrosou sa má vykonávať časté monitorovanie krvného obrazu. Pacienti nemajú pokračovať v liečbe následnými cyklami Alsicrosy, kým sa hladina neutrofilov nevráti na > 1 500 buniek/mm^3 a kým sa krvné doštičky nevrátia na > 100 000 buniek/mm^3 (pozri časť 4.2).

Neuropatia

Pri liečbe paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa často vyskytuje senzorická neuropatia, hoci vývoj závažných príznakov je menej častý. Výskyt senzorickej neuropatie 1. a 2. stupňa si zvyčajne nevyžaduje zníženie dávky. Ak sa pri podávaní Alsicrosy v monoterapii vyvinie senzorická neuropatia 3. stupňa, liečba sa má pozastaviť dovtedy, kým sa nezlepší na 1. alebo 2. stupeň a pre všetky následné liečby sa odporúča zníženie dávky Alsicrosy (pozri časť 4.2). Ak sa vyvinie periférna neuropatia 3. alebo vyššieho stupňa pri podávaní Alsicrosy v kombinácii s gemcitabínom, pozastavte podávanie Alsicrosy; pokračujte v liečbe gemcitabínom v rovnakej dávke. Keď sa periférna neuropatia zlepší na stupeň 0 alebo 1, pokračujte v podávaní Alsicrosy v zníženej dávke (pozri časť 4.2). V prípade kombinovaného použitia Alsicrosy s karboplatinou, keď sa vyvinie periférna neuropatia 3. stupňa alebo vyššia, sa má liečba prerušiť, kým sa neuropatia zlepší na 0. alebo 1. stupeň, a má nasledovať zníženie dávky pre všetky nasledujúce cykly Alsicrosy a karboplatiny (pozri časť 4.2).

Sepsa

Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým bol podávaný paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žlčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie Alsicrosy a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet neutrofilov dosiahne ≥ 1 500 buniek/mm^3, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Pneumonitída

Pneumonitída sa objavila u 1 % pacientov, keď sa paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín podával v monoterapii a u 4 % pacientov, keď sa podával v kombinácii s gemcitabínom. Všetci pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba Alsicrosou a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

Poškodenie pečene

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

Liek Alsicrosa nie je odporúčaný u pacientov, ktorí majú celkový bilirubín > 5 x ULN alebo AST > 10 x ULN. Okrem toho, liek Alsicrosa nie je odporúčaný u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažné až závažné poškodenie pečene (celkový bilirubín > 1,5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) (pozri časť 5.2).

Kardiotoxicita

U jedincov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa pozorovali zriedkavé prípady kongestívneho srdcového zlyhania a dysfunkcie ľavej komory. Väčšina jedincov bola predtým vystavená kardiotoxickým liekom, ako sú antracyklíny, alebo mali srdcové ochorenia v anamnéze. Preto majú lekári u pacientov dostávajúcich Alsicrosu dôsledne monitorovať výskyt srdcových príhod.

Metastázy v CNS

Účinnosť a bezpečnosť paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín u pacientov s metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) neboli stanovené. Metastázy v CNS zvyčajne nie sú dobre kontrolované systémovou chemoterapiou.

Gastrointestinálne symptómy

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

Poruchy oka

U pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol hlásený cystoidný makulárny edém (*cystoid macular oedema*, CMO). Pacienti s poruchou zraku sa musia podrobiť bezodkladnému a kompletnému oftalmologickému vyšetreniu. V prípade, že je diagnostikovaný CMO, liečba Alsicrosou sa má ukončiť a má sa začať príslušná liečba (pozri časť 4.8).

Pacienti vo veku 75 rokov a starší

Nepreukázal sa prínos liečby paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom v porovnaní s monoterapiou gemcitabínom pre pacientov vo veku 75 rokov a starších. U pacientov vo vyššom veku (≥ 75 rokov), ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií a nežiaducich reakcií, ktoré viedli k ukončeniu liečby, vrátane hematologických toxicít, periférnej neuropatie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie. U pacientov s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a starších sa má starostlivo zhodnotiť ich schopnosť tolerovať Alsicrosu v kombinácii s gemcitabínom, so zameraním pozornosti na stav výkonnosti, komorbidity a zvýšené riziko infekcií (pozri časti 4.2 a 4.8).

Iné

Hoci sú k dispozícii len obmedzené údaje, nepreukázal sa žiadny jasný prínos s ohľadom na predĺženie celkového prežívania u pacientov s adenokarcinómom pankreasu s normálnymi hodnotami CA 19-9 pred začiatkom liečby paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabínom (pozri časť 5.1).

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

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus paklitaxelu je čiastočne katalyzovaný izoenzýmami cytochrómu P450 CYP2C8 a CYP3A4 (pozri časť 5.2). Preto, pri chýbaní PK štúdie liekových interakcií, sa pri podávaní paklitaxelu súbežne s liekmi, ktoré sú známe ako inhibítory, buď CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká, erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidín, ritonavir, sakvinavir, indinavir a nelfinavir) vyžaduje opatrnosť, pretože toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená kvôli vyššej expozícii paklitaxelu. Podávanie paklitaxelu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že indukujú buď CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín) sa neodporúča, pretože účinnosť by mohla byť znížená kvôli nižšej expozícii paklitaxelu.

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

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Neboli zistené žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou.

Alsicrosa je indikovaná v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka, v kombinácii s gemcitabínom na liečbu adenokarcinómu pankreasu alebo v kombinácii s karboplatinou na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (pozri časť 4.1).

Alsicrosa sa nemá používať v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití paklitaxelu počas gravidity u ľudí. Predpokladá sa, že paklitaxel spôsobuje závažné vrodené defekty, keď sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku si majú pred liečbou Alsicrosou urobiť tehotenský test. Alsicrosa sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu paklitaxelom.

Dojčenie

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylúčili do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí, je Alsicrosa počas laktácie kontraindikovaná. Laktácia má byť počas liečby ukončená.

Fertilita

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín spôsobil neplodnosť u samcov potkanov (pozri časť 5.3). Na základe zistení u zvierat sa môže znížiť plodnosť mužov a žien. Mužskí pacienti sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť trvalej neplodnosti spôsobenej liečbou Alsicrosou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie klinicky signifikantné nežiaduce reakcie spojené s podávaním paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín boli neutropénia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia a gastrointestinálne poruchy.

Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

V tabuľke 6 sú uvedené nežiaduce reakcie spojené s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii v akejkoľvek dávke pre akúkoľvek indikáciu počas klinických skúšaní (N = 789), s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom na adenokarcinóm pankreasu z klinického skúšania fázy III (N = 421), s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou na nemalobunkový karcinómom pľúc z klinického skúšania fázy III (N = 514) a z používania po uvedení lieku na trh.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie hlásené pri podávaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín

	Monoterapia (N = 789)	**Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)**	**Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)**
Infekcie a nákazy			
Časté:	Infekcia, infekcia močových ciest, folikulitída, infekcia horných dýchacích ciest, kandidóza, sinusitída	Sepsa, pneumónia, orálna kandidóza	Pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest
Menej časté:	Sepsa[1], neutropenická sepsa[1], pneumónia, orálna kandidóza, nazofaryngitída, celulitída, herpes simplex, vírusová infekcia, herpes zoster, mykotická infekcia, infekcia spojená so zavedením katétra, infekcia v mieste vpichu		Sepsa, orálna kandidóza
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)			
Menej časté:	Nekróza tumoru, bolesť súvisiaca s metastázami		
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté:	Supresia kostnej drene, neutropénia, trombocytopénia, anémia, leukopénia, lymfopénia	Neutropénia, trombocytopénia, anémia	Neutropénia[3], trombocytopénia[3], anémia[3], leukopénia[3]
Časté:	Febrilná neutropénia	Pancytopénia	Febrilná neutropénia, lymfopénia
Menej časté:		Trombotická trombocytopenická purpura	Pancytopénia
Zriedkavé:	Pancytopénia		
Poruchy imunitného systému			
Menej časté:	Hypersenzitivita		Lieková hypersenzitivita, hypersenzitivita
Zriedkavé:	Závažná hypersenzitivita[1]		
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté:	Anorexia	Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia	Znížená chuť do jedla
Časté:	Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia		Dehydratácia
Menej časté:	Hypofosfatémia, retencia tekutín, hypoalbuminémia, polydipsia, hyperglykémia, hypokalciémia, hypoglykémia, hyponatriémia		
Neznáme:	Syndróm z rozpadu nádoru[1]		

	Monoterapia (N = 789)	**Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)**	**Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)**
Psychiatrické poruchy			
Veľmi časté:		Depresia, nespavosť	
Časté:	Depresia, nespavosť, úzkosť	Úzkosť	Nespavosť
Menej časté:	Nepokoj		
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté:	Periférna neuropatia, neuropatia, hypestézia, parestézia	Periférna neuropatia, závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	Periférna neuropatia
Časté:	Periférna senzorická neuropatia, závrat, periférna motorická neuropatia, ataxia, bolesť hlavy, zmyslové poruchy, somnolencia, dysgeúzia		Závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia
Menej časté:	Polyneuropatia, areflexia, synkopa, posturálny závrat, dyskinéza, hyporeflexia, neuralgia, neuropatická bolesť, tremor, strata zmyslov	Paralýza VII. nervu	
Neznáme:	Viacpočetné ochrnutia hlavových nervov[1]		
Poruchy oka			
Časté:	Rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oči, suchá keratokonjuktivitída, madaróza	Zvýšené slzenie	Rozmazané videnie
Menej časté:	Znížená ostrosť videnia, abnormálne videnie, podráždenie očí, bolesť očí, konjunktivitída, poruchy videnia, svrbenie očí, keratitída	Cystoidný edém makuly	
Zriedkavé:	Cystoidný edém makuly[1]		
Poruchy ucha a labyrintu			
Časté:	Vertigo		
Menej časté:	Tinitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté:	Arytmia, tachykardia, supraventrikulárna tachykardia	Kongestívne srdcové zlyhávanie, tachykardia	
Zriedkavé:	Zástava srdca, kongestívne srdcové zlyhávanie, dysfunkcia ľavej komory, atrioventrikulárna blokáda[1], bradykardia		

	Monoterapia (N = 789)	**Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)**	**Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)**
Poruchy ciev			
Časté:	Hypertenzia, lymfedém, sčervenanie pokožky, návaly horúčavy	Hypotenzia, hypertenzia	Hypotenzia, hypertenzia
Menej časté:	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, periférny chlad	Návaly horúčavy	Návaly horúčavy
Zriedkavé:	Trombóza		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté:		Dyspnoe, epistaxa, kašeľ	Dyspnoe
Časté:	Intersticiálna pneumonitída[2], dyspnoe, epistaxa, faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, rinitída, rinorea	Pneumonitída, upchanie nosa	Hemoptýza, epistaxa, kašeľ
Menej časté:	Pľúcna embólia, pľúcna tromboembólia, pleurálny výpotok, dyspnoe pri námahe, upchanie dutín, znížené dychové ozvy, produktívny kašeľ, alergická rinitída, chrapot, kongescia nosa, suchý nos, sipot	Sucho v hrdle, suchý nos	Pneumonitída
Neznáme:	Paréza hlasiviek[1]		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, stomatitída	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha
Časté:	Gastroezofageálna refluxná choroba, dyspepsia, bolesť brucha, abdominálna distenzia, bolesť hornej časti brucha, orálna hypestézia	Intestinálna obštrukcia, kolitída, stomatitída, sucho v ústach	Stomatitída, dyspepsia, dysfágia, bolesť brucha
Menej časté:	Krvácanie z rekta, dysfágia, plynatosť, glosodýnia, sucho v ústach, bolesť ďasien, riedka stolica, ezofagitída, bolesť v podbrušku, vredy v ústach, bolesť úst		
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Časté:		Cholangitída	Hyperbilirubinémia
Menej časté:	Hepatomegália		

	Monoterapia (N = 789)	**Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)**	**Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)**
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté:	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka
Časté:	Pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov, erytém, pigmentácia/zmena sfarbenia nechtov, hyperpigmentácia kože, onycholýza, zmeny nechtov	Pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov	Pruritus, ochorenie nechtov
Menej časté:	Precitlivenosť na svetlo, urtikária, bolesť kože, generalizovaný pruritus, svrbivá vyrážka, ochorenie kože, porucha pigmentácie, hyperhidróza, onychomadéza, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitída, nočné potenie, makulo-papulárna vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, citlivosť v nechtovom lôžku, diskomfort nechtov, makulárna vyrážka, papulózna vyrážka, kožná lézia, opuch tváre		Kožná exfoliácia, alergická dermatitída, urtikária
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm[1], toxická epidermálna nekrolýza[1]		
Neznáme:	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie[1, 4], skleroderma[1]		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia	Artralgia, myalgia, bolesť v končatine	Artralgia, myalgia
Časté:	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť v kostiach, svalové kŕče, bolesti končatín	Svalová slabosť, bolesť v kostiach	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, muskuloskeletárna bolesť
Menej časté:	Bolesť hrudnej steny, svalová slabosť, bolesť krku, bolesť v slabinách, svalové kŕče, muskuloskeletárna bolesť, bolesť v boku, nepríjemné pocity v končatinách, svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest			
Časté:		Akútne renálne zlyhanie	
Menej časté:	Hematúria, dyzúria, polakizúria, noktúria, polyúria, močová inkontinencia	Hemolyticko-uremický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Menej časté:	Bolesť prsníkov		

	Monoterapia (N = 789)	**Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)**	**Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté:	Únava, asténia, pyrexia	Únava, asténia, pyrexia, periférny edém, zimnica	Únava, asténia, periférny edém
Časté:	Malátnosť, letargia, slabosť, periférny edém, zápal slizníc, bolesť, rigory, edém, znížená výkonnosť, bolesť v hrudníku, ochorenie podobné chrípke, hyperpyrexia	Reakcia v mieste podania infúzie	Pyrexia, bolesť na hrudníku
Menej časté:	Nepríjemné pocity v hrudníku, abnormálna chôdza, opuch, reakcia v mieste vpichu		Zápal sliznice, extravazácia v mieste podania infúzie, zápal v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie
Zriedkavé:	Extravazácia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté:		Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza	
Časté:	Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, znížený hematokrit, znížený počet červených krviniek, zvýšená telesná teplota, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený kreatinín v krvi	Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
Menej časté:	Zvýšený krvný tlak, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená glukóza v krvi, zvýšený fosfor v krvi, znížený draslík v krvi, zvýšený bilirubín		
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku			
Menej časté:	Kontúzia		
Zriedkavé:	Jav radiačnej pamäti (*radiation recall phenomenon*), radiačná pneumonitída		

[1] Ako sa zaznamenalo podľa hlásení vychádzajúcich zo sledovaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín po uvedení na trh.

[2] Frekvencia výskytu pneumonitídy sa vypočítala na základe združených údajov od 1 310 pacientov z klinických skúšaní, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii na liečbu rakoviny prsníka a v ďalších indikáciách.

[3] Na základe laboratórnych hodnotení: maximálny stupeň útlmu kostnej drene (liečenej populácie).

[4] U niektorých pacientov s predchádzajúcou expozíciou kapecitabínu.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Táto časť obsahuje najčastejšie a klinicky relevantné nežiaduce reakcie súvisiace s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín.

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 229 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli liečení paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 260 mg/m^2 jedenkrát za tri týždne v pivotnej klinickej štúdii fázy III (paklitaxel v monoterapii).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 421 pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu, ktorí sa liečili paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom (paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 125 mg/m^2 v kombinácii s gemcitabínom v dávke 1 000 mg/m^2 podávaných v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu) a u 402 pacientov liečených gemcitabínom v monoterapii ako systémová liečba metastatického adenokarcinómu pankreasu v prvej línii (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí sa liečili paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou (100 mg/m^2 paklitaxelu sa podávalo na 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu v kombinácii s karboplatinou podávanou na 1. deň každého cyklu) v randomizovanom, kontrolovanom, klinickom skúšaní fázy III (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina). Pacientom hlásená toxicita taxanu bola hodnotená pomocou 4 podstupníc funkčného posudku liečby rakoviny (*Functional Assessment of Cancer Therapy*, FACT) - taxanového dotazníku. Použitie opakovanej analýzy mier, 3 zo 4 podstupníc (periférna neuropatia, bolesti rúk/nôh a sluch) zvýhodňovalo paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín s karboplatinou ($p \leq 0,002$). Pre inú podstupnicu (edém) nebol žiadny rozdiel v liečebných ramenách.

Infekcie a nákazy

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín

Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým bol v priebehu hodnotenia adenokarcinómu pankreasu podávaný paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom. Z 22 prípadov sepsy hlásenej u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom malo 5 smrteľné následky. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žlčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie lieku Alsicrosa a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a ANC dosiahne $\geq$ 1 500 buniek/mm^3, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

V prípade metastatického karcinómu prsníka bola najvýznamnejšia pozorovateľná hematologická toxicita neutropénia (hlásená u 79 % pacientov), bola rýchlo reverzibilná a závisela od dávky; leukopénia bola hlásená u 71 % pacientov. Neutropénia 4. stupňa (< 500 buniek/mm^3) sa vyskytla u 9 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Febrilná neutropénia sa vyskytla u štyroch pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Anémia (Hb < 10 g/dl) sa pozorovala u 46 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a bola závažná (Hb < 8 g/dl) v troch prípadoch. Lymfopénia sa pozorovala u 45 % pacientov.

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín

Tabuľka 7 uvádza frekvencie výskytu a závažnosť laboratórne detekovaných hematologických abnormalít u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom alebo monoterapie gemcitabínom.

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

	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (125 mg/m^2)/gemcitabín		**gemcitabín**	
	1. – 4. stupeň (%)	**3. – 4. stupeň (%)**	**1. – 4. stupeň (%)**	**3. – 4. stupeň (%)**
Anémia[a,b]	97	13	96	12
Neutropénia[a,b]	73	38	58	27
Trombocytopénia[b,c]	74	13	70	9

[a] V skupine liečenej paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom sa hodnotilo 405 pacientov
[b] V skupine liečenej gemcitabínom sa hodnotilo 388 pacientov
[c] V skupine liečenej paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom sa hodnotilo 404 pacientov

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina

Anémia a trombocytopénia boli častejšie hlásené v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín ako v ramene Taxolu a karboplatiny (54 % v porovnaní s 28 % a 45 % v porovnaní s 27 %, v uvedenom poradí).

Poruchy nervového systému

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Frekvencia a závažnosť neurotoxicity u pacientov dostávajúcich paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bola vo všeobecnosti závislá od dávky. Periférna neuropatia (najmä senzorická neuropatia 1. alebo 2. stupňa) sa pozorovala u 68 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín, pričom 10 % malo 3. stupeň a 4. stupeň nemal žiadny pacient.

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín

U pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa periférnej neuropatie 140 dní. Medián času do zlepšenia najmenej o 1 stupeň bol 21 dní a medián času do zlepšenia z periférnej neuropatie 3. stupňa na stupeň 0 alebo 1 bol 29 dní. Z pacientov, u ktorých bola liečba prerušená z dôvodu periférnej neuropatie, bolo 44 % (31/70 pacientov) schopných pokračovať v liečbe paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v zníženej dávke. U žiadneho pacienta liečeného paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom sa nevyskytla periférna neuropatia 4. stupňa.

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina

U pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie 121 dní a medián času do zlepšenia z 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie na 1. stupeň bol 38 dní. U žiadneho z pacientov liečených

paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou sa neprejavila periférna neuropatia 4. stupňa.

Poruchy oka

Počas liečby paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín boli počas sledovania po uvedení lieku na trh zriedkavo hlásené prípady zníženej zrakovej ostrosti zapríčinenej cystoidným edémom makuly (pozri časť 4.4).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín

Pneumonitída bola hlásená u 4 % pacientov pri použití paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom. Zo 17 prípadov pneumonitídy hlásenej u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom, boli 2 fatálne. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom pneumonitídy.

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

U 29 % pacientov sa vyskytla nauzea a u 25 % pacientov hnačka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Alopécia sa pozorovala u > 80 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Väčšina prípadov alopécie sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytla alopécia, sa očakáva výrazný úbytok vlasov ≥ 50 %.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Artralgia sa vyskytla u 32 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a v 6 % prípadov bola závažná. Myalgia sa vyskytla u 24 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a v 7 % prípadov bola závažná. Príznaky boli zvyčajne prechodné, obvykle sa vyskytli tri dni po podaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a vymizli do jedného týždňa.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii metastatického karcinómu prsníka

Asténia/únava sa hlásili u 40 % pacientov.

Pediatrická populácia

Štúdia pozostávala zo 106 pacientov, z ktorých 104 bolo pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov (pozri časť 5.1). U každého pacienta sa vyskytla najmenej 1 nežiaduca reakcia. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli neutropénia, anémia, leukopénia a pyrexia. Závažnými nežiaducimi reakciami hlásenými u viac ako 2 pacientov boli pyrexia, bolesť chrbta, periférny edém a vracanie. U tohto obmedzeného počtu pediatrických pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín neboli zistené žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti a profil bezpečnosti bol podobný ako v dospelej populácii.

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxany, ATC kód: L01CD01

Mechanizmus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulárna látka, ktorá podporuje zoskupenie mikrotubulov z tubulínových dimérov a mikrotubuly stabilizuje tým, že bráni ich depolymerizácii. Dôsledkom tejto stabilizácie je inhibícia normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je nevyhnutná pre vitálne interfázové a mitotické bunkové funkcie. Okrem toho paklitaxel indukuje abnormálne usporiadanie alebo „zväzky“ mikrotubulov v celom bunkovom cykle a viacpočetné mikrotubulárne astery počas mitózy.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

Na podporu používania paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín pri metastatickom karcinóme prsníka sú k dispozícii údaje od 106 pacientov zhromaždené v dvoch

otvorených jednoramenných štúdiách a od 454 pacientov liečených v randomizovanej komparatívnej štúdii fázy III. Tieto informácie sú uvedené nižšie.

Otvorené jednoramenné štúdie

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

Randomizovaná komparatívna štúdia

Toto multicentrické klinické skúšanie sa uskutočnilo u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí sa liečili každé 3 týždne paklitaxelom ako jedinou látkou, buď paklitaxelom na báze rozpúšťadla 175 mg/m^2, podávaným ako 3-hodinová infúzia s premedikáciou na zabránenie vzniku precitlivenosti (N = 225), alebo paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín 260 mg/m^2, podávaným ako 30-minútová infúzia bez premedikácie (N = 229).

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

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

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

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

[*] Tieto údaje sa zakladajú na správe z klinickej štúdie: CA012-0 dodatok datovaný ako finálny (23. marca 2005)
[a] Chi-kvadrát test
[b] Log-rank test

U dvestodvadsaťdeväť pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v randomizovanom, kontrolovanom klinickom skúšaní sa hodnotila bezpečnosť. Neurotoxicita paklitaxelu sa vyhodnotila prostredníctvom zlepšenia o jeden stupeň u pacientov, ktorí mali periférnu neuropatiu 3. stupňa kedykoľvek v priebehu liečby. Prirodzený priebeh periférnej

neuropatie v rozlíšení základnej línie vzhľadom na kumulatívnu toxicitu paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín po > 6 cykloch liečby sa nehodnotil a ostáva neznámy.

Adenokarcinóm pankreasu

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

Medián trvania liečby pacientov v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom bol 3,9 mesiaca a v ramene s gemcitabínom to bolo 2,8 mesiaca. 32 % pacientov v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom podstúpilo 6 alebo viac mesiacov liečby v porovnaní s 15 % pacientov v ramene s gemcitabínom. Pre liečenú populáciu bol medián relatívnej intenzity dávky pre gemcitabín 75 % v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom a 85 % v ramene s gemcitabínom. Medián relatívnej intenzity dávky paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol 81 %. Vyšší medián kumulatívnej dávky gemcitabínu bol podaný v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom (11 400 mg/m^2) v porovnaní s ramenom s gemcitabínom (9 000 mg/m^2).

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

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

	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (125 mg/m^2)/gemcitabín (N = 431)	**Gemcitabín (N = 430)**
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového prežitia, v mesiacoch (95 % CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
$HR_{A+G/G}$ (95 % CI)[a]	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnota[b]	< 0,0001	
Miera prežitia % (95 % CI)		
v 1. roku	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
v 2. roku	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového prežitia (mesiace)	14,8	11,4
Prežitie bez progresie		
Smrť alebo progresia, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián prežitia bez progresie, v mesiacoch (95 % CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
$HR_{A+G/G}$ (95 % CI)[a]	0,69 (0,581; 0,821)	
p-hodnota[b]	< 0,0001	
Celková miera odpovede		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p_{A+G}/p_G (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chi-kvadrát test)	< 0,0001	

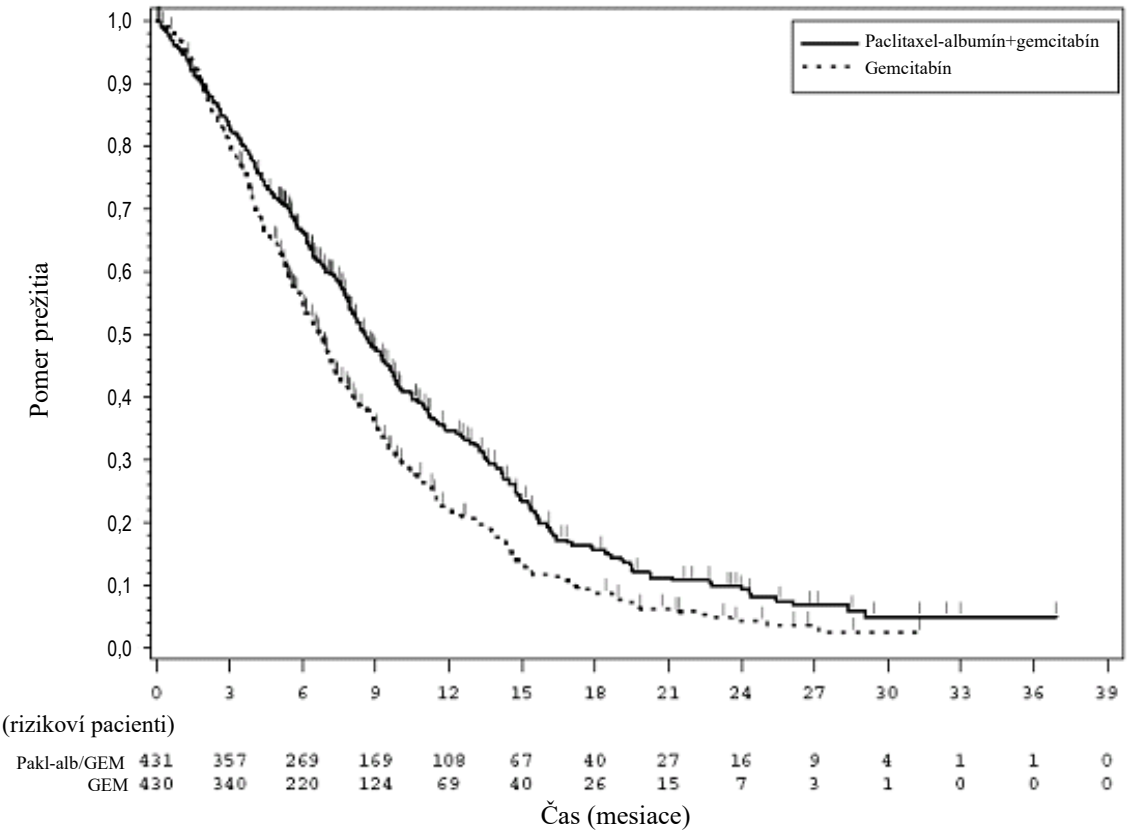
CI = interval spoľahlivosti (z angl. *confidence interval*), $HR_{A+G/G}$ = pomer rizík paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín+gemcitabín/gemcitabín, p_{A+G}/p_G= pomer miery odpovedí paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín+gemcitabín/gemcitabín

[a] stratifikovaný Coxov model proporčného rizika

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

Zaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v OS u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, so zvýšením mediánu OS o 1,8 mesiaca, 28 % celkového zníženia rizika úmrtia, 59 % miery zlepšenia v 1-ročnom prežívaní a 125 % miery zlepšenia v 2-ročnom prežívaní.

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



Účinky liečby na OS uprednostňujú rameno paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínu spomedzi väčšiny preddefinovaných podskupín (vrátane pohlavia, KPS, geografického regiónu, primárneho miesta rakoviny pankreasu, rozsahu nádoru v čase diagnózy (stage), prítomnosti metastáz v pečeni, prítomnosti peritoneálnej karcinomatózy, uskutočnenia Whipplerovej operácie, prítomnosti biliárneho stentu na začiatku liečby, prítomnosti metastáz v pľúcach a počtu miest metastáz). U pacientov vo veku ≥ 75 rokov v ramene paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínu a v ramene s gemcitabínom bol pomer rizík prežívania (*hazard ratio*, HR) 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). U pacientov s normálnymi hodnotami CA 19-9 na začiatku liečby bol HR 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

K štatisticky významnému zlepšeniu v PFS ochorenia došlo u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, a to zvýšením v mediáne PFS o 1,8 mesiaca.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Multicentrická, randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola vykonaná u 1 052 chemoterapiou neliečených pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIIb/IV. Štúdia porovnávala paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou voči paklitaxelu na báze rozpúšťadla v kombinácii s karboplatinou v prvej línii liečby u pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Viac ako 99 % pacientov malo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status výkonu 0 alebo 1. Pacienti s už existujúcou neuropatiou ≥ 2. stupňa alebo s vážnym zdravotným rizikovým faktorom ktoréhokoľvek z hlavných orgánových systémov, boli vylúčení. Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín sa podával pacientom (N = 521) ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v dávke 100 mg/m^2 v dňoch 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu bez akejkoľvek steroidovej premedikácie a bez profylaxie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov. Karboplatina sa podávala intravenózne len v deň 1 každého 21-dňového cyklu v dávke AUC = 6 mg•min/ml podávanej ihneď po skončení podávania paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Paklitaxel na báze rozpúšťadla sa podával pacientom (N = 531) v dávke 200 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie po

dobu 3 hodín so štandardnou premedikáciou, po ktorej ihneď nasledovala karboplatina intravenóznym podávaním v dávke AUC = 6 mg•min/ml. Každý liek sa podával v 1. deň každého 21-dňového cyklu. V oboch liečebných ramenách štúdie sa podával až do progresie alebo rozvoja neprijateľnej toxicity. Pacienti dostávali medián 6 cyklov liečby v oboch ramenách štúdie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera reakcie definovaná ako percento pacientov, ktorí dosiahli cieľom potvrdzujúcu úplnú odpoveď alebo čiastočnú odpoveď na základe nezávislého, centrálneho, zaslepeného rádiologického prieskumu použitím RECIST (verzia 1.0). Pacienti v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatinou mali významne vyššiu mieru odpovede v porovnaní s pacientmi v kontrolnom ramene: 33 % v porovnaní s 25 %, p = 0,005 (tabuľka 10). V celkovej miere odpovede existuje významný rozdiel v ramene s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatinou v porovnaní s kontrolným ramenom u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc skvamózneho histologického typu (N = 450, 41 % vs. 24 %, p< 0,001), avšak tento rozdiel sa nepreniesol do rozdielu v PFS alebo OS. Nebol žiadny rozdiel v ORR v rámci liečebných ramien u pacientov s neskvamóznou histológiou (N = 602, 26 % vs 25 %, p=0,808).

Tabuľka 10: Celková miera odpovede v randomizovanej štúdii nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia)

Parameter účinnosti	**Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (100 mg/m^2/týždeň) + karboplatina (N = 521)**	**Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m^2 každé 3 týždne) + karboplatina (N = 531)**
Pomer celkovej odpovede (nezávislý prieskum)		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1 % CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
p-hodnota[a]	0,005	

CI = interval spoľahlivosti; $HR_{A/T}$ = pomer rizík paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina voči paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatina;
p_A/p_T = pomer miery odpovede paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín /karboplatina oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatina.
[a] p-hodnota je založená na chi-square teste.

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

Tabuľka 11: Analýzy non-inferiority na prežívanie bez progresie a celkové prežívanie v randomizovanom skúšaní nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia)

Parameter účinnosti	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (100 mg/m^2/týždeň) + karboplatina (N = 521)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m^2 každé 3 týždne) + karboplatina (N = 531)
Prežívanie bez progresie[a] (nezávislý prieskum)		
Smrť alebo progresia, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95 % CI) (mesiace)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
$HR_{A/T}$ (95 % CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95 % CI) (mesiace)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
$HR_{A/T}$ (95,1 % CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval spoľahlivosti; $HR_{A/T}$ = pomer rizík paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatiny oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatine;
p_A/p_T = pomer miery odpovede paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín /karboplatiny oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatine.
[a] Podľa metodických úvah EMA pre PFS koncový ukazovateľ neboli chýbajúce pozorovania alebo začatie následnej novej terapie použité pre cenzúru.

Pediatrická populácia

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

Štúdia ABI-007-PST-001, multicentrická, otvorená, dávku zisťujúca štúdia fázy 1/2, zameraná na zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a predbežnej účinnosti paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín, podávaného raz za týždeň pediatrickým pacientom s recidivujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi, zahŕňala spolu 106 pacientov vo veku od ≥ 6 mesiacov do ≤ 24 rokov.

Do časti fázy 1 tejto štúdie bolo zaradených spolu 64 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov a bola stanovená maximálna tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m^2 podávaná intravenóznou infúziou v priebehu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

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

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

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

Celkový profil bezpečnosti paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín u pediatrických pacientov bol v súlade so známym profilom bezpečnosti paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín u dospelých (pozri časť 4.8). Na základe týchto výsledkov sa dospelo k záveru, že paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín ako monoterapia neprejavuje významnú klinickú aktivitu ani prínos pre prežitie, čo si vyžaduje ďalší vývoj v pediatrickej populácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických štúdiách sa zistila farmakokinetika celkového podaného paklitaxelu po 30- a 180-minútových infúziách paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín pri hladinách dávok 80 až 375 mg/m^2. Expozícia paklitaxelu (AUC) sa zvyšovala lineárne od 2 653 do 16 736 ng.h/ml po podaní dávok od 80 do 300 mg/m^2.

V štúdii s pacientmi s pokročilými solídnymi tumormi sa farmakokinetické parametre paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín podávanom intravenózne v dávke 260 mg/m^2 počas 30 minút porovnávali s dávkami 175 mg/m^2 infúzie paklitaxelu na báze rozpúšťadla podávaného v priebehu 3 hodín. Na základe nekompartmentovej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že plazmatický klírens paklitaxelu s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol väčší (43 %) ako po infúzii paklitaxelu na báze rozpúšťadla a aj jeho distribučný objem bol vyšší (53 %). V terminálnom polčase neboli žiadne rozdiely.

V štúdii s opakovaným podávaním uskutočnenej na 12 pacientoch, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín intravenózne v dávke 260 mg/m^2, bola intraindividuálna variabilita AUC 19 % (rozsah = 3,21 % – 37,70 %). Pri viacnásobných liečebných cykloch sa nepozoroval žiadny dôkaz kumulácie paklitaxelu.

Distribúcia

Po podaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín pacientom so solídnymi tumormi je paklitaxel rovnomerne distribuovaný do krvných buniek a plazmy a je vo vysokej miere viazaný na plazmatické proteíny (94 %).

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

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

Biotransformácia a eliminácia

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

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka bola po 30-minútovej infúzii paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 260 mg/m^2 priemerná hodnota kumulovaného vylučovania nezmeneného liečiva 4 % z celkovej podanej dávky, pričom menej ako 1 % bolo vylúčené močom vo forme metabolitov 6α-hydroxypaklitaxelu a 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, čo indikuje rozsiahly klírens mimo obličiek. Paklitaxel sa primárne eliminuje metabolizáciou v pečeni a vylučovaním žlčou.

V rozmedzí klinických dávok 80 až 300 mg/m^2 sa priemerný plazmatický klírens paklitaxelu pohybuje v rozmedzí od 13-30 l/h/m^2 a priemerný terminálny polčas sa pohybuje v rozmedzí od 13 do 27 hodín.

Poškodenie pečene

Vplyv poškodenia pečene na populačnú farmakokinetiku paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol skúmaný u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi. Táto analýza zahŕňala pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 130) a už existujúcim miernym (n = 8), stredne závažným (n = 7) alebo závažným (n = 5) poškodením pečene (podľa kritérií *Organ Dysfunction Working Group* NCI). Výsledky ukazujú, že mierne poškodenie pečene (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x ULN) nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientov so stredne závažným (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 3 x ULN) alebo závažným (celkový bilirubín > 3 až ≤ 5 x ULN) poškodením pečene dochádza k poklesu maximálnej miery eliminácie paklitaxelu o 22 % až 26 % a k zvýšeniu priemernej AUC paklitaxelu približne o 20 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Poškodenie pečene nemá žiadny vplyv na priemernú C_{max} paklitaxelu. Okrem toho je eliminácia paklitaxelu nepriamo úmerná množstvu celkového bilirubínu a priamo úmerná množstvu sérového albumínu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model naznačuje, že neexistuje žiadna korelácia medzi funkciou pečene (stanovenou počiatočnou hladinou albumínu alebo hladinou celkového bilirubínu) a neutropéniou po úprave expozície paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín.

Farmakokinetické údaje nie sú k dispozícii pre pacientov s celkovým bilirubínom > 5 x ULN alebo pre pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu (pozri časť 4.2).

Poškodenie obličiek

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

Starší pacienti

Farmakokinetická populačná analýza paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín zahŕňala pacientov vo vekovom rozmedzí od 24 do 85 rokov a ukazuje, že vek nemá významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu (AUC a C_{max}) paklitaxelu.

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

Pediatrická populácia

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

Maximálne hodnoty expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné v celom skúmanom rozsahu dávok; ale hodnoty celkovej expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné iba v rozmedzí od 120 mg/m^2 do 240 mg/m^2, pričom nižšia hodnota AUC_∞ normalizovaná pri dávke bola pri hladine 270 mg/m^2. Pri MTD 240 mg/m^2 bol priemerný klírens 19,1 l/h a priemerný terminálny polčas bol 13,5 hodiny.

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

Ostatné vnútorné faktory

Farmakokinetické populačné analýzy paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín naznačujú, že pohlavie, rasa (ázijská vs. biela) a typ solídnych nádorov nemajú klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Pacienti s hmotnosťou 50 kg mali AUC paklitaxelu približne o 25 % nižšiu ako tí, ktorí vážili 75 kg. Klinický význam týchto zistení je neistý.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál paklitaxelu sa neskúmal. Na základe publikácií v literatúre je však paklitaxel potenciálne karcinogénnou a genotoxickou látkou pri klinických dávkach na základe jeho farmakodynamického mechanizmu účinku. Ukázalo sa, že paklitaxel je klastogenický *in vitro* (chromozómové aberácie v ľudských lymfocytoch) a *in vivo* (mikronukleárny test u myší). Ukázalo sa, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikronukleárny test u myší), no nevyvolával mutagenitu v Amesovom teste ani v teste génovej mutácie hypoxantín-guanín fosforibozyltransferázy na ováriách čínskeho škrečka(*Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*, CHO/HGPRT).

Paklitaxel pri nižších dávkach ako je terapeutická dávka pre ľudí sa spájal s nízkou plodnosťou pri podávaní samcom a samiciam potkanov pred párením a počas párenia a fetálnou toxicitou u potkanov. Štúdie na zvieratách s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín preukázali ireverzibilné toxické účinky na mužské reprodukčné orgány v dávkach zodpovedajúcich klinickému podaniu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán).

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

3 roky

Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 7 dní pri teplote 2 °C – 8 °C, ak sa liek uchováva v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 7 dní pri teplote 2 °C – 8 °C, po ktorých nasledovalo 8 hodín pri teplote 25 °C, ak je liek chránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má však liek použiť okamžite po rekonštitúcii a naplnení infúznych vakov, pokiaľ spôsob rekonštitúcie a naplnenia infúznych vakov nevylučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku pri uchovávaní v chladničke a ochrane pred svetlom je 7 dní. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 8 hodín pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Mráz ani chlad nemajú nepriaznivý vplyv na stabilitu tohto lieku. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Rekonštituovaná disperzia

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml injekčná liekovka (bezfarebné sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk), s vyklápacím hliníkovým zataveným viečkom a červeným polypropylénovým diskom, obsahujúca 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní

Paklitaxel je cytotoxický liek proti rakovine, a tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách je pri manipulácii s Alsicrosou potrebné postupovať opatrne. Odporúča sa použitie rukavíc, ochranných okuliarov a ochranného oblečenia. Ak sa disperzia dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, okamžite ich dôkladne opláchnite vodou. Liek Alsicrosa majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s Alsicrosou.

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

Rekonštitúcia a podávanie lieku

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

100 mg injekčná liekovka: Pomocou sterilnej striekačky pomaly vstrekujte 20 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky s Alsicrosou minimálne počas 1 minúty.

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

Po pridaní roztoku nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé častice riadne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly krúživým pohybom miešať a/alebo prevracať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne neredisperguje. Musíte sa vyhnúť vytvoreniu peny. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, nechajte disperziu stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

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

Skontrolujte, či disperzia v injekčnej liekovke neobsahuje častice. Ak v injekčnej liekovke spozorujete častice, rekonštituovanú disperziu nepodávajte.

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

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t. j. striekačky a infúzne vaky) na rekonštitúciu a podávanie Alsicrosy môže mať za následok tvorbu bielkovinových vláken. Podávajte liek Alsicrosa s použitím infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby ste sa vyhli podaniu týchto vláken. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne alebo chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

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

Na prípravu ani na podávanie infúzií Alsicrosy nie je nutné použitie špecializovaných nádob alebo podávacích súprav s roztokmi bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP).

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0399/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026