SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paxfydos 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.

Pomocná látka so známym účinkom
Každý ml rekonštituovaného lieku obsahuje 0,194 mmol sodíka, čo zodpovedá 4,45 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúznu disperziu (prášok na infúziu).

Rekonštituovaná disperzia má pH 6,0 - 7,5 a osmolalitu 300 - 360 mOsm/kg.
Prášok je biely až žltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia liekom Paxfydos 5 mg/ml je indikovaná na liečbu metastatického karcinómu prsníka u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala prvá línia liečby metastatického ochorenia a u ktorých nie je indikovaná štandardná terapia s obsahom antracyklínu (pozri časť 4.4).

Paxfydos 5 mg/ml v kombinácii s gemcitabínom je indikovaný v prvej línii liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu u dospelých pacientov.

Paxfydos 5 mg/ml v kombinácii s karboplatinou je indikovaný v prvej línii liečby nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potenciálne kuratívny chirurgický zákrok a/alebo radiačnú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Paxfydos 5 mg/ml 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 lieku Paxfydos 5 mg/ml 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 liekom Paxfydos 5 mg/ml, 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. Paxfydos 5 mg/ml sa nemá podávať, kým sa počet neutrofilov nevráti na > 1500 buniek/mm^3. Pri senzorickej neuropatii 3. stupňa sa liečba preruší dovtedy, kým sa neupraví na 1. alebo 2. stupeň, a pre všetky následné cykly sa pokračuje v podávaní zníženej dávky.

Adenokarcinóm pankreasu
Odporúčaná dávka lieku Paxfydos 5 mg/ml 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 lieku Paxfydos 5 mg/ml v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Úpravy dávky počas liečby adenokarcinómu pankreasu

Tabuľka 1: Úrovne znižovania dávky u pacientov s adenómom pankreasu

Úroveň dávky	**Dávka Paxfydosu 5 mg/ml (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: Úprava dávky 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 Paxfydosu 5 mg/ml**	**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 jednu úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky podané 8. deň bez zmeny:					
15. deň	≥ 500 ale < 1000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory bielych krviniek ALEBO Znížte dávky z 8.dňa o jednu úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky podané 8. deň znížené:					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory bielych krviniek ALEBO Podajte rovnaké dávky ako 8. deň	
	≥ 500 ale < 1000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte	

				rastové faktory bielych krviniek ALEBO Znížte dávky z 8. dňa o 1 úroveň
	< 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 < 1000	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: Úprava dávky z dôvodu iných nežiaducich reakcií u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Nežiaduca reakcia	**Dávka Paxfydosu 5 mg/ml**	**Dávka gemcitabínu**
Febrilná neutropénia: 3. alebo 4. stupeň	Prerušte podávanie dávok dovtedy, kým horúčka neustúpi a nebude ANC ≥ 1500; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími, ako boli podané[a]	
Periférna neuropatia: 3. alebo 4. stupeň	Nepodávajte dávku dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkou o 1 úroveň nižšou, ako bola podaná[a]	Podajte rovnakú dávku
Kožná toxicita: 2. alebo 3. stupeň	Znížte dávky o jednu úroveň nižšie, ako boli podané[a]; ak nežiaduca reakcia pretrváva, ukončite liečbu	
Gastrointestinálna toxicita: mukozitída 3. stupňa alebo hnačka	Nepodávajte dávky dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; Pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími, ako boli podané[a]	

[a] Pozri Tabuľku 1 pre úrovne znižovania dávky

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Odporúčaná dávka lieku Paxfydos 5 mg/ml 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 1. deň každého 21-dňového cyklu, podaná ihneď po ukončení podávania lieku Paxfydos 5 mg/ml.

Úprava dávky počas liečby nemalobunkového karcinómu pľúc

Paxfydos 5 mg/ml sa nemá podávať v 1. deň cyklu, pokiaľ nie je absolútny počet neutrofilov (ANC) ≥ 1500 buniek/mm^3 a počet trombocytov ≥ 100 000 buniek/mm^3. Pre každú nasledujúcu týždennú dávku lieku Paxfydos 5 mg/ml 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 Paxfydosu 5 mg/ml (mg/m²)[1]**	**Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml)[1]**
Nadir ANC < 500/mm³ s neutropenickou horúčkou > 38 °C ALEBO Odloženie podávania ďalšieho cyklu z dôvodu pretrvávajúcej neutropénie[2] (Nadir ANC < 1500/mm³) ALEBO Nadir ANC < 500/mm³ počas > 1 týždňa	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončite liečbu	
Nadir trombocyty < 50 000/mm³	prvý	75	4,5
	druhý	Ukončite liečbu	

[1] 1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku lieku Paxfydos 5 mg/ml a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku lieku Paxfydos 5 mg/ml; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.
[2] Maximálne 7 dní po určenom dátume 1. dávky ďalšieho cyklu.

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

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

Nehematologická toxicita	**Výskyt**	**Dávka Paxfydosu 5 mg/ml (mg/m²)[1]**	**Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml)[1]**
2. alebo3. stupeň kožnej toxicity 3. stupeň hnačky 3. stupeň mukozitídy ≥ 3. stupeň periférnej neuropatie Akákoľvek iná nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončite liečbu	
4. stupeň kožnej toxicity, hnačky alebo mukozitídy	prvý	Ukončite liečbu	

[1] 1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku lieku Paxfydos 5 mg/ml a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku lieku Paxfydos 5 mg/ml; 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 lieku Paxfydos 5 mg/ml 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 lieku Paxfydos 5 mg/ml (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 5.2).

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

Z 229 pacientov v randomizovanej štúdii, ktorí dostávali 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. U pacientov vo veku minimálne 65 rokov, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín, sa nevyskytovali žiadne výrazne častejšie toxické účinky. Avšak následná analýza 981 pacientov, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii na liečbu metastatického karcinómu prsníka, z ktorých 15 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 2 % boli vo veku ≥ 75 rokov, ukázala vyšší výskyt epistaxy, hnačky, dehydratácie, únavy a periférneho edému u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

Zo 421 pacientov s adenokarcinómom pankreasu v randomizovanej štúdii, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom, 41 % bolo vo veku 65 rokov a viac a 10 % bolo vo veku 75 rokov a viac. U pacientov vo veku 75 rokov a viac, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby (pozri časť 4.4). Pacienti s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a viac majú byťpred zvážením liečby starostlivo sledovaní (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 myelosupresie, periférnej neuropatie a artralgie boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s podávaním 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 stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Použitie lieku Paxfydos 5 mg/ml sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu metastatického karcinómu prsníka, adenokarcinómu pankreasu alebo nemalobunkového karcinómu pľúc.

Spôsob podávania
Podajte rekonštituovanú disperziu lieku Paxfydos 5 mg/ml 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 < 1500 buniek/mm^3.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Paxfydos 5 mg/ml obsahuje paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín, ktorá môže mať podstatne odlišné farmakologické vlastnosti v porovnaní s inými formami paklitaxelu (pozri časti 5.1 a 5.2). Nemá sa zamieňať ani nahrádzať inými formami paklitaxelu.

Precitlivenosť
Zriedkavo boli hlásené závažné reakcie precitlivenosti vrátane veľmi zriedkavých prípadov anafylaktických reakcií so smrteľným následkom. Ak sa vyskytne reakcia precitlivenosti, liek sa má okamžite vysadiť, má sa začať symptomatická liečba a pacientovi sa nesmie paklitaxel opätovne podať.

Hematológia
Útlm kostnej drene (predovšetkým neutropénia) sa pri liečbe paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín vyskytuje často. Neutropénia je závislá od dávky a predstavuje toxicitu limitujúcu dávku. Počas liečby liekom Paxfydos 5 mg/ml sa má vykonávať časté monitorovanie počtu krvných buniek. Pacienti nemajú byť znovu liečení v nasledujúcich cykloch liekom Paxfydos 5 mg/ml, kým sa hodnota neutrofilov neobnoví na > 1500 buniek/mm³ a hodnota trombocytov na > 100 000 buniek/mm³ (pozri časť 4.2).

Neuropatia
Senzorická neuropatia sa pri liečbe paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín vyskytuje často, hoci rozvoj závažných príznakov je menej častý. Výskyt senzorickej neuropatie 1. alebo 2. stupňa si vo všeobecnosti nevyžaduje zníženie dávky.
Ak sa Paxfydos 5 mg/ml používa v monoterapii a rozvinie sa senzorická neuropatia 3. stupňa, liečba sa má prerušiť až do ústupu na 1. alebo 2. stupeň, následne sa odporúča zníženie dávky pri všetkých nasledujúcich cykloch liečby liekom Paxfydos 5 mg/ml (pozri časť 4.2). Pri kombinovanom použití lieku Paxfydos 5 mg/ml a gemcitabínu, ak sa rozvinie periférna neuropatia 3. stupňa alebo vyššieho, podávanie lieku Paxfydos 5 mg/ml sa má prerušiť; liečba gemcitabínom má pokračovať v rovnakej dávke. V podávaní lieku Paxfydos 5 mg/ml sa má pokračovať so zníženou dávkou po zlepšení periférnej neuropatie na stupeň 0 alebo 1 (pozri časť 4.2). Pri kombinovanom použití lieku Paxfydos 5 mg/ml a karboplatiny, ak sa rozvinie periférna neuropatia 3. stupňa alebo vyššieho, liečba sa má prerušiť až do zlepšenia na stupeň 0 alebo 1, následne sa má dávka znížiť pri všetkých nasledujúcich cykloch liečby liekom Paxfydos 5 mg/ml a karboplatinou (pozri časť 4.2).

Sepsa
Sepsa bola hlásená s frekvenciou 5 % u pacientov s neutropéniou alebo bez nej, ktorým bol podávaný paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom. Komplikácie súvisiace so základným ochorením – karcinómom pankreasu, najmä biliárna obštrukcia alebo prítomnosť biliárneho stentu – boli identifikované ako významné prispievajúce faktory. Ak sa u pacienta objaví febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má liečba liekom Paxfydos 5 mg/ml a gemcitabínom prerušiť až do ústupu horúčky a dosiahnutia ANC ≥ 1500 buniek/mm³; následne sa má liečba znovu začať so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Pneumonitída
Pneumonitída sa vyskytla u 1 % pacientov, keď sa paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín podával v monoterapii a u 4 % pacientov, keď sa paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín podával v kombinácii s gemcitabínom. Všetkých pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a stanovení diagnózy pneumonitídy sa má liečba liekom Paxfydos 5 mg/ml a gemcitabínom natrvalo ukončiť a bezodkladne sa má začať vhodná liečba a podporné opatrenia (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Keďže toxicita paklitaxelu môže byť pri poruche funkcie pečene zvýšená, má sa Paxfydos 5 mg/ml podávať pacientom s poruchou funkcie pečene s opatrnosťou. Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu mať zvýšené riziko toxicity, najmä v dôsledku myelosupresie; u týchto pacientov sa má dôkladne sledovať vývoj závažnej myelosupresie.

Paxfydos 5 mg/ml sa neodporúča u pacientov s celkovým bilirubínom > 5-násobok ULN alebo AST > 10-násobok ULN. Okrem toho sa Paxfydos 5 mg/ml neodporúča u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5-násobok ULN a AST ≤ 10-násobok ULN) (pozri časť 5.2).

Kardiotoxicita
Zriedkavo boli hlásené prípady kongestívneho zlyhávania srdca a dysfunkcie ľavej komory u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Väčšina pacientov bola predtým vystavená kardiotoxickým liekom, ako sú antracyklíny, alebo mala v anamnéze ochorenie srdca. Pacienti liečení liekom Paxfydos 5 mg/ml majú byť preto lekármi starostlivo sledovaní z hľadiska výskytu kardiálnych 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) nebola stanovená. Metastázy v CNS sa vo všeobecnosti nedajú účinne kontrolovať systémovou chemoterapiou.

Gastrointestinálne príznaky
Ak sa u pacientov po podaní lieku Paxfydos 5 mg/ml vyskytne nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, môžu byť liečení bežne používanými antiemetikami a obstipanciami.

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 poruchami videnia majú podstúpiť bezodkladné a kompletné oftalmologické vyšetrenie. V prípade diagnostikovania CMO sa má liečba liekom Paxfydos 5 mg/ml ukončiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Pacienti vo veku 75 rokov a starší
U pacientov vo veku 75 rokov a starších nebol preukázaný prínos kombinovanej liečby paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabínom v porovnaní s monoterapiou gemcitabínom. U veľmi starých pacientov (≥ 75 rokov), ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a gemcitabín, bol pozorovaný vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií a nežiaducich reakcií vedúcich k ukončeniu liečby vrátane hematologických toxicít, periférnej neuropatie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie. Pacienti s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a starší majú byť starostlivo posúdení z hľadiska ich schopnosti tolerovať Paxfydos 5 mg/ml v kombinácii s gemcitabínom, pričom sa má osobitne zohľadniť výkonnostný stav, komorbidity a zvýšené riziko infekcií (pozri časti 4.2 a 4.8).

Iné
Hoci sú k dispozícii len obmedzené údaje, u pacientov s adenokarcinómom pankreasu s normálnymi hladinami CA 19-9 pred začatím liečby paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový

albumín v kombinácii s gemcitabínom nebol preukázaný jednoznačný prínos z hľadiska predĺženia celkového prežívania (pozri časť 5.1).

Erlotinib sa nemá podávať súbežne s liekom Paxfydos 5 mg/ml v kombinácii s 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). Vzhľadom k absencii farmakokinetickej štúdie liekových interakcií je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní paklitaxelu s liekmi, o ktorých je známe, že inhibujú CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká, erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidín, ritonavir, sakvinavir, indinavir a nelfinavir), keďže toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená v dôsledku vyššej expozície paklitaxelu. Súbežné podávanie paklitaxelu s liekmi, o ktorých je známe, že indukujú CYP2C8 alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín), sa neodporúča, pretože účinnosť môže byť znížená v dôsledku nižšej expozície paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabín nemajú spoločnú metabolickú dráhu. Klírens paklitaxelu je primárne determinovaný metabolizmom sprostredkovaným CYP2C8 a CYP3A4, po ktorom nasleduje biliárna exkrécia, zatiaľ čo gemcitabín je inaktivovaný cytidíndeaminázou a následne vylučovaný močom. Farmakokinetické interakcie medzi paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín 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. Medzi paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou neboli pozorované klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Paxfydos 5 mg/ml je indikovaný ako monoterapia pri karcinóme prsníka, v kombinácii s gemcitabínom pri adenokarcinóme pankreasu alebo v kombinácii s karboplatinou pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (pozri časť 4.1). Paxfydos 5 mg/ml sa nemá používať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi.

Pediatrická populácia
Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien
Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 6 mesiacov po podaní poslednej dávky. Mužským pacientom s partnerkami vo fertilnom veku sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a vyhýbať sa splodeniu dieťaťa počas liečby liekom Paxfydos 5 mg/ml a najmenej 3 mesiace po podaní poslednej dávky lieku Paxfydos 5 mg/ml.

Gravidita
K dispozícii je iba veľmi obmedzené množstvo údajov o použití paklitaxelu u gravidných žien. Predpokladá sa, že paklitaxel spôsobuje závažné vrodené chyby, ak sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby liekom Paxfydos 5 mg/ml podstúpiť tehotenský test. Paxfydos 5 mg/ml sa nemá používať počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ si klinický stav matky nevyžaduje liečbu paklitaxelom.

Dojčenie
Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylučovali do mlieka laktujúcich potkanov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do ľudského mlieka. Z dôvodu možných závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí je Paxfydos 5 mg/ml počas laktácie kontraindikovaný. Laktácia má byť počas liečby ukončená.

Fertilita
Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín vyvolal infertilitu u samcov potkanov (pozri časť 5.3). Na základe zistení u zvierat môže byť fertilita u mužov a žien narušená. Mužským pacientom sa odporúča vyhľadať poradenstvo týkajúce sa uchovania spermií pred začatím liečby z dôvodu možnosti ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou liekom Paxfydos 5 mg/ml.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paxfydos 5 mg/ml má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Paxfydos 5 mg/ml môže spôsobiť nežiaduce reakcie, ako sú únava (veľmi časté) a závraty (časté), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak pociťujú únavu alebo závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie klinicky významné nežiaduce reakcie súvisiace s podávaním paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín boli neutropénia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia a gastrointestinálne poruchy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
V tabuľke 6 sú uvedené nežiaduce reakcie súvisiace s monoterapiou paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v akejkoľvek dávke pri akejkoľvek indikácii počas klinických skúšaní (N = 789), s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom pri adenokarcinóme pankreasu zo štúdie fázy III (N = 421), s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou pri nemalobunkovom karcinóme pľúc zo štúdie fázy III (N = 514), ako aj z používania po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sú definované takto: 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené 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 súvisiaca s katétrom, infekcia v mieste podania		Sepsa, orálna kandidóza
Benígne, malígne a nešpecifické novotvary (vrátane cýst a polypov)			
Menej časté:	Nekróza nádoru, metastatická bolesť		
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté:	Útlm 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, hypokalcémia, hypoglykémia, hyponatriémia		
Neznáme:	Syndróm z rozpadu nádoru[1]		
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, závraty, bolesť hlavy, dysgeúzia	Periférna neuropatia
Časté:	Periférna senzorická neuropatia, závraty, periférna motorická neuropatia, ataxia, bolesť hlavy, porucha citlivosti, somnolencia, dysgeúzia		Závraty, bolesť hlavy, dysgeúzia
Menej časté:	Polyneuropatia, areflexia, synkopa, posturálne závraty, dyskinéza, hyporeflexia, neuralgia, neuropatická bolesť, tremor, strata citlivosti	Paralýza VII. hlavového nervu	
Neznáme:	Paralýzy viacerých hlavových nervov[1]		
Poruchy oka			
Časté:	Rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oko, keratokonjunktivitída sicca, madaróza	Zvýšené slzenie	Rozmazané videnie
Menej časté:	Znížená zraková ostrosť, abnormálne videnie, podráždenie oka, bolesť oka, konjunktivitída, porucha zraku, pruritus oka, keratitída	Cystoidný makulárny edém	
Zriedkavé:	Cystoidný makulárny edém[1]		
Poruchy ucha a labyrintu			
Časté:	Vertigo		
Menej časté:	Tinitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté:	Arytmia, tachykardia, supraventrikulárna tachykardia	Kongestívne zlyhanie srdca, tachykardia	
Zriedkavé:	Zástava srdca, kongestívne zlyhanie srdca, dysfunkcia ľavej komory, atrioventrikulárny blok[1], bradykardia		
Poruchy ciev			
Časté:	Hypertenzia, lymfedém, návaly tepla, návaly horúčavy	Hypotenzia, hypertenzia	Hypotenzia, hypertenzia
Menej časté:	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, periférny chlad	Návaly tepla	Návaly tepla
Zriedkavé:	Trombóza		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté:		Dyspnoe, epistaxa, kašeľ	Dyspnoe
Časté:	Intersticiálna pneumonitída[2], dyspnoe, epistaxa, faryngolaryngálna bolesť, kašeľ, rinitída, rinorea	Pneumonitída, nazálna kongescia	Hemoptýza, epistaxa, kašeľ

Menej časté:	Pľúcna embólia, pľúcna tromboembólia, pleurálny výpotok, námahová dyspnoe, kongescia prínosových dutín, oslabené dýchanie, produktívny kašeľ, alergická rinitída, zachrípnutie, nazálna kongescia, suchosť nosa, sipot	Sucho v hrdle, suchosť nosa	Pneumonitída
Neznáme:	Paréza hlasiviek[1]		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, stomatitída	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha
Časté:	Gastroezofageálny reflux, dyspepsia, bolesť brucha, distenzia brucha, bolesť v hornej časti brucha, hypestézia v ústach	Črevná obštrukcia, kolitída, stomatitída, sucho v ústach	Stomatitída, dyspepsia, dysfágia, bolesť brucha
Menej časté:	Rektálne krvácanie, dysfágia, flatulencia, glosodýnia, sucho v ústach, bolesť ďasien, kašovitá stolica, ezofagitída, bolesť v dolnej časti brucha, ulcerácie v ústach, bolesť v ústach		
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Časté:		Cholangitída	Hyperbilirubinémia
Menej časté:	Hepatomegália		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté:	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka
Časté:	Pruritus, suchá koža, poruchy nechtov, erytém, pigmentácia/zmena farby nechtov, hyperpigmentácia kože, onycholýza, zmeny nechtov	Pruritus, suchá koža, poruchy nechtov,	Pruritus, poruchy nechtov,
Menej časté:	Fotosenzitívna reakcia, urtikária, bolesť kože, generalizovaný pruritus, svrbivá vyrážka, kožné poruchy, porucha pigmentácie, hyperhidróza, onychomadéza, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitída, nočné potenie, makulopapulózna vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, citlivosť nechtového lôžka, diskomfort nechtov, makulárna vyrážka, papulózna vyrážka, kožná lézia, opuch tváre		Exfoliácia kože, alergická dermatitída, urtikária
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm[1], toxická epidermálna nekrolýza[1]		

Neznáme:	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie[1],[4], sklerodermia[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 kostí, svalové kŕče, bolesť končatiny	Svalová slabosť, bolesť kostí	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, muskuloskeletálna bolesť
Menej časté:	Bolesť hrudnej steny, svalová slabosť, bolesť krku, bolesť v slabinách, svalové spazmy, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v boku, diskomfort končatiny, svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest			
Časté:		Akútne zlyhanie obličiek	
Menej časté:	Hematúria, dyzúria, polakizúria, noktúria, polyúria, inkontinencia moču	Hemolyticko-uremický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Menej časté:	Bolesť prsníka		
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, triaška, edém, znížený výkonnostný stav, bolesť na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, hyperpyrexia	Reakcia v mieste podania infúzie	Pyrexia, bolesť na hrudníku
Menej časté:	Diskomfort na hrudníku, abnormálna chôdza, opuch, reakcia v mieste podania injekcie		Zápal slizníc, extravazácia v mieste podania infúzie, zápal v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie
Zriedkavé:	Extravazácia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté:		Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie alanínaminotransferázy	
Časté:	Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zníženie hematokritu, zníženie počtu erytrocytov, zvýšenie telesnej teploty, zvýšenie gama-glutamyltransferázy, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi	Zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi	Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi

Menej časté:	Zvýšenie krvného tlaku, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie fosforu v krvi, zníženie draslíka v krvi, zvýšenie bilirubínu		
Poranenia, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Menej časté:	Kontúzia		
Zriedkavé:	Radiačný recall fenomén, radiačná pneumonitída		

[1] Hlásené počas sledovania paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín po uvedení lieku na trh.
[2] Frekvencia pneumonitídy je vypočítaná na základe združených údajov v klinických skúšaniach u 1310 pacientov, ktorým bol podávaný paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v monoterapii pri karcinóme prsníka a pri iných indikáciách.
[3] Na základe laboratórnych vyšetrení: maximálny stupeň myelosupresie (liečená populácia).
[4] U niektorých pacientov predtým liečených kapecitabínom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií
Táto časť obsahuje najčastejšie a klinicky najrelevantnejšie nežiaduce reakcie súvisiace s podávaním paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín.

Nežiaduce reakcie boli hodnotené u 229 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorým bol podávaný paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 260 mg/m² raz za tri týždne v pivotnej klinickej štúdii fázy III (monoterapia paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín).

Nežiaduce reakcie boli hodnotené u 421 pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu, ktorým bol podávaný paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín 125 mg/m² v kombinácii s gemcitabínom v dávke 1000 mg/m² podávanými v dňoch 1, 8 a 15 každého 28-dňového cyklu), a u 402 pacientov liečených monoterapiou gemcitabínom, ktorí dostávali systémovú liečbu prvej línie pre metastatický adenokarcinóm pankreasu (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín /gemcitabín).

Nežiaduce reakcie boli hodnotené u 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorým bol podávaný paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s karboplatinou (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín 100 mg/m² podávané v dňoch 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu v kombinácii s karboplatinou podávanou v 1. deň každého cyklu) v randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdii fázy III (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina). Toxicita súvisiaca s taxanmi, hlásená pacientmi, bola hodnotená pomocou 4 podstupníc dotazníka *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane*. Pomocou analýzy opakovaných meraní 3 zo 4 podstupníc (periférna neuropatia, bolesť rúk/nôh a sluch) uprednostňovali liečbu paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou ($p \leq 0,002$). V prípade inej podstupnice (edém) sa medzi liečebnými ramenami nepreukázal rozdiel.

Infekcie a nákazy
Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín
Sepsa bola hlásená s frekvenciou 5 % u pacientov s neutropéniou alebo bez nej, ktorí dostávali paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom počas klinického skúšania pri adenokarcinóme pankreasu. Z 22 prípadov sepsy hlásených u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom malo 5 prípadov fatálny priebeh. Komplikácie súvisiace so základným ochorením – karcinómom pankreasu, najmä biliárna obštrukcia alebo prítomnosť biliárneho stentu – boli

identifikované ako významné prispievajúce faktory. Ak sa u pacienta objaví febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), začnite liečbu širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii prerušte liečbu liekom Paxfydos 5 mg/ml a gemcitabínom až do ústupu horúčky a dosiahnutia ANC ≥ 1500 buniek/mm³; následne pokračujte v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Poruchy krvi a lymfatického systému
Monoterapia paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín – metastatický karcinóm prsníka
U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka bola neutropénia najvýznamnejšou hematologickou toxicitou (hlásená u 79 % pacientov) a bola rýchlo reverzibilná a závislá od dávky; leukopénia bola hlásená u 71 % pacientov. Neutropénia 4. stupňa (< 500 buniek/mm³) 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) bola pozorovaná u 46 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a bola závažná (Hb < 8 g/dl) v troch prípadoch. Lymfopénia bola pozorovaná u 45 % pacientov.

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín
V tabuľke 7 je uvedená frekvencia a závažnosť hematologických abnormalít zistených laboratórne u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom alebo s gemcitabínom.

Tabuľka 7: Laboratórne zistené hematologické abnormality v klinickom skúšaní pri adenokarcinóme 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] hodnotených 405 pacientov v skupine liečenej paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom
[b] hodnotených 388 pacientov v skupine liečenej gemcitabínom
[c] hodnotených 404 pacientov v skupine liečenej paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín /gemcitabínom

Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina
Anémia a trombocytopénia boli častejšie hlásené v ramene liečby paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou než v ramene liečby Taxolom a karboplatinou (54 % oproti 28 %, resp. 45 % oproti 27 %).

Poruchy nervového systému
Monoterapia paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín – metastatický karcinóm prsníka
Všeobecne bola frekvencia a závažnosť neurotoxicity u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín závislá od dávky. Periférna neuropatia (najčastejšie senzorická neuropatia 1. alebo 2. stupňa) bola pozorovaná u 68 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín, pričom 10 % prípadov bolo 3. stupňa a nevyskytli sa žiadne prípady 4. stupňa.

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 periférnej neuropatie 3. stupňa 140 dní. Medián času do zlepšenia o najmenej 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, 44 % (31/70 pacientov) mohlo znovu začať liečbu 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 periférnej neuropatie súvisiacej s liečbou 3. stupňa 121 dní a medián času do zlepšenia z periférnej neuropatie súvisiacej s liečbou 3. stupňa na 1. stupeň bol 38 dní. U pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a karboplatinou sa nevyskytli prípady periférnej neuropatie 4. stupňa.

Poruchy oka
Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli počas liečby paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín zriedkavo hlásené prípady zníženej zrakovej ostrosti v dôsledku cystoidného makulárneho edému (pozri časť 4.4).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín
Pneumonitída bola hlásená s frekvenciou 4 % pri podávaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom. Zo 17 prípadov pneumonitídy hlásených u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom mali 2 prípady fatálny priebeh. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a stanovení diagnózy pneumonitídy natrvalo ukončite liečbu liekom Paxfydos 5 mg/ml a gemcitabínom a bezodkladne začnite vhodnú liečbu a podporné opatrenia (pozri časť 4.2).

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Monoterapia paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín – metastatický karcinóm prsníka
Nevoľnosť sa vyskytla u 29 % pacientov a hnačka u 25 % pacientov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Monoterapia paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín – metastatický karcinóm prsníka
Alopécia bola pozorovaná u > 80 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Väčšina prípadov alopécie sa vyskytla menej ako jeden mesiac po začatí liečby paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytne alopécia, sa očakáva výrazná strata vlasov ≥ 50 %.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Monoterapia paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín – metastatický karcinóm prsníka
Artralgia sa vyskytla u 32 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a bola závažná v 6 % prípadov. Myalgia sa vyskytla u 24 % pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a bola závažná v 7 % prípadov. Tieto príznaky boli zvyčajne prechodné, typicky sa objavili tri dni po podaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín a ustúpili v priebehu jedného týždňa.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Monoterapia paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín – metastatický karcinóm prsníka
Asténia/únava bola hlásená u 40 % pacientov.

Pediatrická populácia

Štúdia zahŕňala 106 pacientov, z ktorých 104 boli pediatrickí pacienti vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov (pozri časť 5.1). U každého pacienta sa vyskytla aspoň 1 nežiaduca reakcia. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli neutropénia, anémia, leukopénia a pyrexia. Závažné nežiaduce reakcie hlásené 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 identifikované žiadne nové bezpečnostné signály a bezpečnostný profil bol podobný ako u dospelej populácie.

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

Nie je známe špecifické antidotum pri predávkovaní paklitaxelom. V prípade predávkovania má byť pacient starostlivo sledovaný. Liečba má byť zameraná na hlavné očakávané toxicity, ktorými sú útlm kostnej drene, 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 antimikrotubulárne liečivo, ktoré podporuje tvorbu mikrotubulov z dimérov tubulínu a stabilizuje mikrotubuly inhibíciou ich depolymerizácie. Táto stabilita vedie k inhibícii normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je nevyhnutná pre vitálne funkcie buniek počas interfázy a mitózy. Okrem toho paklitaxel indukuje abnormálne usporiadanie alebo „zväzky“ mikrotubulov počas celého bunkového cyklu a vznik viacnásobných asterov mikrotubulov počas mitózy.

Liek Paxfydos 5 mg/ml obsahuje nanočastice paklitaxelu viazaného na ľudský sérový albumín s veľkosťou približne 130 nm, pričom paklitaxel je prítomný v nekryštalickej, amorfnej forme. Po intravenóznom podaní sa nanočastice rýchlo disociujú na rozpustné komplexy paklitaxelu viazaného na albumín s veľkosťou približne 10 nm. Je známe, že albumín sprostredkúva endotelovú kaveolárnu transcytózu plazmatických zložiek a štúdie *in vitro* preukázali, že prítomnosť albumínu v paklitaxele zvyšuje transport paklitaxelu cez endotelové bunky. Existuje hypotéza, že tento zvýšený transendotelový kaveolárny transport je sprostredkovaný albumínovým receptorom gp-60 a že v oblasti nádoru dochádza k zvýšenej akumulácii paklitaxelu v dôsledku proteínu *Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine* (SPARC), ktorý sa viaže na albumín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Karcinóm prsníka
Na podporu použitia paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín pri metastatickom karcinóme prsníka sú k dispozícii údaje od 106 pacientov zaradených do dvoch otvorených jednoramenných štúdií a od 454 pacientov liečených v randomizovanej komparatívnej klinickej štúdii fázy III. Tieto informácie sú uvedené nižšie.

Otvorené jednoramenné štúdie
V jednej štúdii bol paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín podávaný ako 30-minútová infúzia v dávke 175 mg/m² 43 pacientom s metastatickým karcinómom prsníka. Druhá štúdia použila dávku 300 mg/m² podávanú ako 30-minútová infúzia u 63 pacientov s metastatickým

karcinómom prsníka. Pacienti boli liečení bez premedikácie steroidmi alebo plánovanej podpory G-CSF. Cykly sa podávali v 3-týždňových intervaloch.
Miera odpovede u všetkých pacientov bola 39,5 % (95 % IS: 24,9 % – 54,2 %) a 47,6 % (95 % IS: 35,3 % – 60,0 %), v uvedenom poradí. Medián času do progresie ochorenia bol 5,3 mesiaca (175 mg/m²; 95 % IS: 4,6 – 6,2 mesiaca) a 6,1 mesiaca (300 mg/m²; 95 % IS: 4,2 – 9,8 mesiaca).

Randomizovaná komparatívna štúdia
Táto multicentrická štúdia sa uskutočnila u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli liečení každé 3 týždne monoterapiou paklitaxelom, buď ako paklitaxel v rozpustnej forme v dávke 175 mg/m² podávanej ako 3-hodinová infúzia s premedikáciou na prevenciu hypersenzitivity (N = 225), alebo ako paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 260 mg/m² podávaný ako 30-minútová infúzia bez premedikácie (N = 229).

Šesťdesiatštyri percent pacientov malo pri zaradení do štúdie zhoršený výkonnostný stav (ECOG 1 alebo 2); 79 % malo viscerálne metastázy a 76 % malo viac ako 3 miesta metastáz. Štrnásť percent pacientov nepodstúpilo predchádzajúcu chemoterapiu; 27 % dostalo chemoterapiu len v adjuvantnom nastavení, 40 % len v metastatickom nastavení a 19 % v adjuvantnom aj metastatickom nastavení. Päťdesiatdeväť percent dostávalo skúšaný liek ako liečbu druhej alebo vyššej línie. Sedemdesiatsedem percent pacientov bolo predtým liečených antracyklínmi.

Výsledky týkajúce sa celkovej miery odpovede a času do progresie ochorenia, ako aj prežívania bez progresie a celkového prežívania u pacientov, ktorým bola podávaná liečba > 1. línie, sú uvedené nižšie.

Tabuľka 8: Výsledky celkovej miery odpovede, mediánu času do progresie ochorenia a prežívania bez progresie hodnotené skúšajúcim

Ukazovateľ účinnosti	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (260 mg/m^2)	Paklitaxel v rozpustnej forme (175 mg/m^2)	p-hodnota
Miera odpovede [95 % IS] (%)			
> 1. línia liečby	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 % IS] (týždne)*			
> 1. línia liečby	20,9 [15,7; 25,9] (N = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (N = 135)	0,011[b]
** Medián prežívania bez progresie [95 % IS] (týždne)*			
> 1. línia liečby	20,6 [15,6; 25,9] (N = 131)	16,1 [15 ,0; 18,3] (N = 135)	0,010[b]
** Prežívanie [95 % IS] (týždne)*			
> 1. línia liečby	56,4 [45,1; 76,9] (N = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (N = 136)	0,020[b]

***** Tieto údaje vychádzajú zo správy o klinickom skúšaní: CA012-0, dodatok, konečná verzia (23. marca 2005).
[a] chí-kvadrát test
[b] log-rank test

Dvestodvadsaťdeväť pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdii bolo hodnotených z hľadiska bezpečnosti. Neurotoxicita paklitaxelu bola hodnotená na základe zlepšenia o jeden stupeň u pacientov, u ktorých sa počas liečby kedykoľvek vyskytla periférna neuropatia 3. stupňa. Prirodzený priebeh periférnej neuropatie s úpravou na východiskový stav v dôsledku kumulatívnej toxicity paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín po > 6 cykloch liečby nebol hodnotený a zostáva neznámy.

<u>*Adenokarcinóm pankreasu*</u>

Multicentrická, multinárodná, randomizovaná, otvorená štúdia sa uskutočnila u 861 pacientov na porovnanie paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínu s monoterapiou gemcitabínom ako liečbou prvej línie u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu. Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol podávaný pacientom (N = 431) vo forme intravenóznej infúzie počas 30 – 40 minút v dávke 125 mg/m², po ktorej nasledovalo podanie gemcitabínu vo forme intravenóznej infúzie počas 30 – 40 minút v dávke 1000 mg/m² v dňoch 1, 8 a 15 každého 28-dňového cyklu.
V porovnávacom ramene liečby bol pacientom (N = 430) podávaný gemcitabín v monoterapii v súlade s odporúčanou dávkou a režimom. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo rozvoja neprijateľnej toxicity.
Z 431 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí boli randomizovaní na liečbu paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v kombinácii s gemcitabínom, bola väčšina (93 %) belošského pôvodu, 4 % boli černošského pôvodu a 2 % boli ázijského pôvodu. 16 % pacientov malo výkonnostný stav podľa Karnofského (KPS) 100; 42 % malo KPS 90; 35 % malo KPS 80; 7 % malo KPS 70; a < 1 % pacientov malo KPS nižší ako 70.
Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, s anamnézou ochorenia periférnych artérií a/alebo ochorení spojivového tkaniva a/alebo intersticiálneho ochorenia pľúc boli zo štúdie vylúčení.

Pacienti dostávali medián trvania liečby 3,9 mesiaca v ramene paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín a 2,8 mesiaca v ramene gemcitabínu. 32 % pacientov v ramene paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín v porovnaní s 15 % pacientov v ramene gemcitabínu dostávalo liečbu počas 6 alebo viac mesiacov. V liečenej populácii bol medián relatívnej intenzity dávky gemcitabínu 75 % v ramene paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín a 85 % v ramene gemcitabínu. Medián relatívnej intenzity dávky paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín bol 81 %. Vyššia mediánová kumulatívna dávka gemcitabínu bola podaná v ramene paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabín (11 400 mg/m²) v porovnaní s ramenom gemcitabínu (9000 mg/m²).
Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Hlavnými sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) a celková miera odpovede (*overall response rate*, ORR), ktoré boli hodnotené nezávislým, centralizovaným, zaslepeným rádiologickým hodnotením podľa kritérií RECIST (verzia 1.0).

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

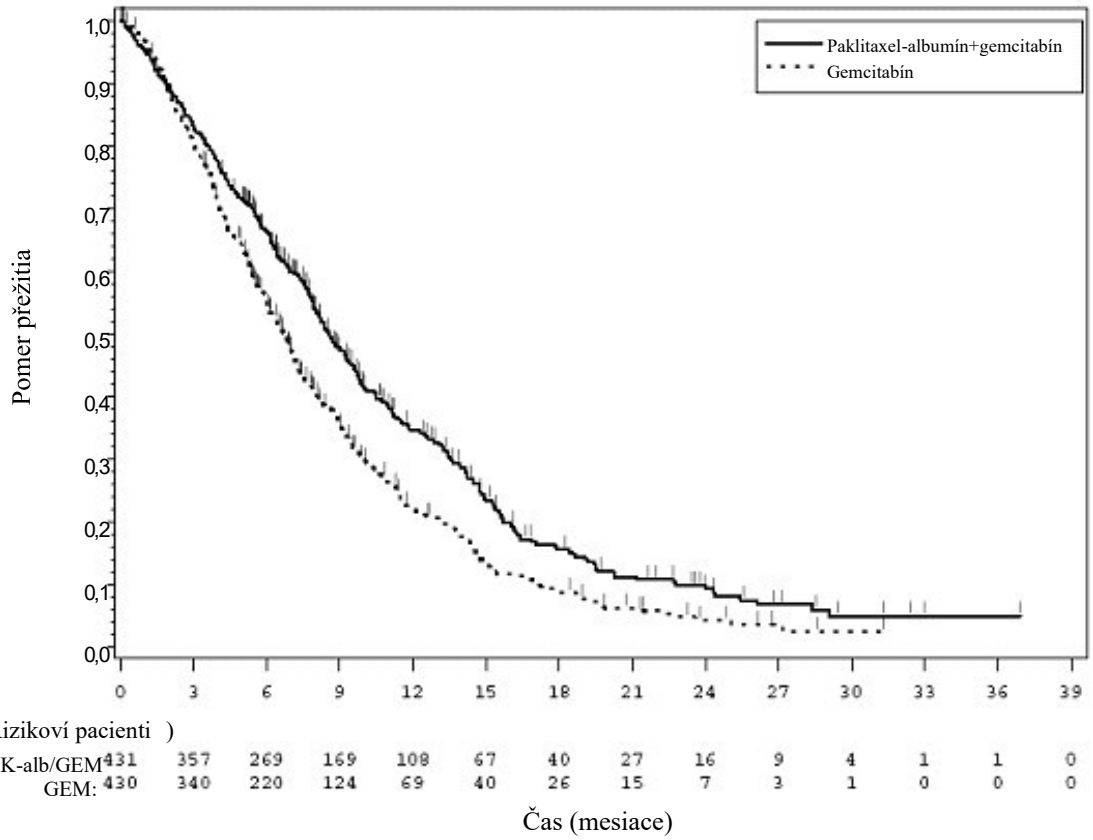
	Paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (125 mg/m²)/gemcitabín (N = 431)	Gemcitabín (N = 430)
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového prežitia, v mesiacoch (95 % IS)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
$HR_{P+G/G}$ (95 % IS)[a]	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnota[b]	< 0,0001	
Miera prežitia % (95 % IS)		
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 % IS)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
$HR_{P+G/G}$ (95 % IS)[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 % IS	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p_{P+G}/p_G (95 % IS)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chi-kvadrát test)	< 0,0001	

IS = interval spoľahlivosti (z angl. *confidence interval*), $HR_{P+G/G}$ = pomer rizík paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín+gemcitabín/gemcitabín,
p_{P+G}/p_G = pomer miery odpovedí paklitaxel 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 oproti ostatným), KPS (70 až 80 oproti 90 až 100) a prítomnosťou metastáz v pečeni (áno oproti nie).

Zaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní u pacientov liečených paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, so zvýšením mediánu celkového prežitia 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)



*PAK-alb – paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín

Účinky liečby na celkové prežívanie uprednostňujú rameno s paklitaxelom 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 s paklitaxelom vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/gemcitabínom a v ramene s gemcitabínom bol pomer rizík prežívania 1,08 (95 % IS 0,653; 1,797). U pacientov s normálnymi hodnotami CA 19-9 na začiatku liečby bol pomer rizík prežívania 1,07 (95 % IS 0,692; 1,661).

K štatisticky významnému zlepšeniu v prežívaní bez progresie 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 prežívania bez progresie o 1,8 mesiaca.

Nemalobunkový karcinóm pľúc
Multicentrická, randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola vykonaná u 1052 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 v rozpustnej forme 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 podávaná ihneď po skončení podávania paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín. Paklitaxel v rozpustnej forme 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/karboplatina 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/karboplatina v porovnaní s kontrolným ramenom u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc skvamózneho histologického typu (N = 450, 41 % oproti 24 %, p < 0,001), avšak tento rozdiel sa nepreniesol do rozdielu v PFS alebo OS. Nebol žiadny rozdiel v ORR v rámci liečebných ramien u pacientov s neskvamóznou histológiou (N = 602, 26 % oproti 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 v rozpustnej forme (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% IS (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_P/p_T (95,1 % IS)	1,313 (1,082; 1,593)	
p-hodnota[a]	0,005	

IS = interval spoľahlivosti; $HR_{P/T}$ = pomer rizík paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina voči paklitaxel v rozpustnej forme/karboplatina; p_P/p_T = pomer miery odpovede paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina oproti paklitaxel v rozpustnej forme/karboplatina.
[a] p-hodnota je založená na chi-kvadrát teste.

Nezaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní bez progresie (podľa zaslepeného hodnotenia radiológov) ani v celkovom prežívaní medzi oboma liečebnými ramenami. Non-inferiority analýza bola vykonaná pre PFS a OS, s vopred špecifikovaným non-inferiority okrajom 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: Non-inferiority analýzy na prežívanie bez progresie a celkové prežívanie 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 v rozpustnej forme (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 % IS) (mesiace)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
$HR_{P/T}$ (95 % IS)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95 % IS) (mesiace)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
$HR_{P/T}$ (95 % IS)	0,922 (0,797; 1,066)	

IS = interval spoľahlivosti; $HR_{P/T}$ = pomer rizík paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina oproti paklitaxelu v rozpustnej forme/karboplatina; p_P/p_T = pomer miery odpovede paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín/karboplatina oproti paklitaxelu v rozpustnej forme/karboplatina.
[a] Na EMA metodické úvahy pre PFS koncový bod, chýbajúce pozorovania alebo začatie následnej novej terapie neboli použité pre cenzúru.

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

Štúdia ABI-007-PST-001, multicentrická, nezaslepená, dávku zisťujúca štúdia fázy 1/2, zameraná na zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a predbežnej účinnosti 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 (CMO). Z týchto 42 pacientov bol 1 pacient vo veku < 2 roky, 27 pacientov bolo vo veku od ≥ 2 do < 12 rokov, 12 pacientov bolo vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov a 2 dospelí pacienti boli vo veku od ≥ 18 do 24 rokov.

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

Výsledný medián celkového prežitia vrátane 1-ročného obdobia ďalšieho sledovania bol 32,1 týždňov (95 % IS: 21,4; 72,9), 32,0 týždňov (95 % IS: 12, nestanovené) a 19,6 týždňov (95 % IS: 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.hod/ml po podaní dávok od 80 do 300 mg/m^2.

V štúdii s pacientmi s pokročilými solídnymi tumormi sa farmakokinetické parametre paklitaxelu po intravenóznom podaní paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v dávke 260 mg/m^2 počas 30 minút porovnávali s dávkami 175 mg/m^2 infúzie paklitaxelu v rozpustnej forme 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 v rozpustnej forme 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 u paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín (6,2 %) ako u paklitaxelu v rozpustnej forme (2,3 %). To malo za následok významne vyššiu expozíciu neviazaného paklitaxelu u paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na ľudský sérový albumín v porovnaní s paklitaxelom v rozpustnej forme, hoci celková expozícia bola porovnateľná. Je to pravdepodobne z dôvodu nezachytenia paklitaxelu v micelách Cremophor EL, ako je to v prípade paklitaxelu v rozpustnej forme. 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 1741 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 v prípade 6α-hydroxypaklitaxelu, CYP3A4 v prípade 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, a oboma typmi izoenzýmov CYP2C8 aj CYP3A4 v prípade 6α-3'-*p*-dihydroxypaklitaxelu.

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, 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 24 až 85 rokov a ukazuje, že vek nemá významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu (AUC a C_{max}) paklitaxelu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými 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 stredná hodnota AUC(0-inf) a C_{max} paklitaxelu boli v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng*hod./ml a v rozsahu od 3488 do 8078 ng/ml v príslušnom poradí.

Maximálne hodnoty expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné v celom skúmanom rozsahu dávok, ale hodnoty celkovej expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné iba v rozmedzí od 120 do 240 mg/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 % nižší 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 na ováriách čínskeho škrečka/hypoxantín-guanín fosforibozyltransferáza (*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

ľudský albumín (obsahujúci chlorid sodný, kaprylát sodný a sodnú soľ *N*-acetyltryptofánu)

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
2 roky

Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke
Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak sa liek uchováva v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote 25 °C.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku
Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pričom bol liek chránený pred svetom, po ktorých nasledovali 4 hodiny pri 25 °C.

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.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky
Injekčné liekovky 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 (sklo typu 1) s 20 mm zátkou (brómbutylová guma) a 20 mm viečkom (hliník) s odklápacím tesnením obsahujúca 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.
Injekčná liekovka môže byť vybavená plastovou ochrannou fóliou (obalom). Tento obal neprichádza do kontaktu s liekom a poskytuje dodatočnú ochranu počas prepravy, čím zvyšuje bezpečnosť pre zdravotnícky a farmaceutický personál.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní
Paklitaxel je cytotoxický liek proti rakovine, a tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách, je pri manipulácii s liekom Paxfydos 5 mg/ml 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. Paxfydos 5 mg/ml majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s liekom Paxfydos 5 mg/ml.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie lieku Paxfydos 5 mg/ml podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

Rekonštitúcia a podávanie lieku
Paxfydos 5 mg/ml sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii každý mililiter disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Pomocou sterilnej striekačky pomaly vstrekujte 20 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky s liekom Paxfydos 5 mg/ml 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 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 roztok stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

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

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

Je potrebné vypočítať presný celkový objem dávky disperzie o koncentrácii 5 mg/ml, potrebný pre pacienta a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného lieku Paxfydos 5 mg/ml 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 alebo podávanie lieku Paxfydos 5 mg/ml môže mať za následok tvorbu bielkovinových vláken. Podávajte Paxfydos 5 mg/ml 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 lieku Paxfydos 5 mg/ml 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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0405/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026