CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxfydos, 5 mg/mL, proszek do sporządzania dyspersji do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą.

Po odtworzeniu dyspersja zawiera 5 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą w każdym mililitrze.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każdy mL produktu leczniczego po odtworzeniu zawiera 0,194 mmol sodu, co odpowiada 4,45 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania dyspersji do infuzji (proszek do sporządzania płynu do infuzji)
pH odtworzonej dyspersji wynosi od 6,0 do 7,5; jej osmolalność wynosi 300-360 mOsm/kg.
Proszek ma barwę od białej do żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia produktem leczniczym Paxfydos jest wskazana w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Paxfydos w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.

Produkt leczniczy Paxfydos w skojarzeniu z karboplatyną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Paxfydos powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego lekarza onkologa w jednostce ochrony zdrowia specjalizującej się w leczeniu cytotoksycznymi produktami leczniczymi. Nie należy stosować go zamiennie z paklitakselem w innej formulacji.

Dawkowanie

Rak piersi
Zalecana dawka produktu Paxfydos to 260 mg/m^2 pc., podawanych dożylnie przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

Dostosowanie dawki w trakcie terapii raka piersi
W przypadku pacjentów, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Paxfydos wystąpiła

silna neutropenia (liczba neutrofili < 500 komórek/mm^3 utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub silna neuropatia czuciowa, dawka leku powinna zostać w dalszych cyklach leczenia zmniejszona do 220 mg/m^2 pc. Po nawrocie silnej neutropenii lub silnej neuropatii czuciowej, dawkę należy zredukować dalej do 180 mg/m^2 pc. Nie należy podawać produktu Paxfydos, dopóki liczba neutrofili nie zwiększy się powyżej 1 500 komórek/mm^3. W przypadku neuropatii czuciowej stopnia 3., leczenie należy wstrzymać do czasu regresji do stopnia 1. lub 2., po czym stosować zmniejszoną dawkę we wszystkich dalszych cyklach leczenia.

Gruczolakorak trzustki
Zalecana dawka produktu Paxfydos w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m^2 pc. podawanych dożylnie przez okres 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana jednoczesna dawka gemcytabiny podawanej dożylnie w okresie 30 minut, niezwłocznie po zakończeniu podawania produktu Paxfydos, wynosi 1 000 mg/m^2 pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia gruczolakoraka trzustki

Tabela 1 Zmniejszenie dawkowania u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki

Poziom dawki	**Dawka produktu Paxfydos (mg/m^2)**	**Dawka gemcytabiny (mg/m^2)**
Pełna dawka	125	1 000
I poziom redukcji dawki	100	800
II poziom redukcji dawki	75	600
Jeżeli konieczne jest dalsze zmniejszanie dawki	Przerwać leczenie	Przerwać leczenie

Tabela 2 Zmiana dawkowania w przypadku wystąpienia neutropenii i(lub) małopłytkowości na początku lub w trakcie cyklu u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.

Dzień cyklu	**ANC (komórki/mm^3)**		**Płytki krwi (komórki/mm^3)**	**Dawka produktu Paxfydos**	**Dawka gemcytabiny**
Dzień 1.	< 1 500	LUB	< 100 000	Należy poczekać z podaniem dawek do normalizacji	
Dzień 8.	≥ 500 ale < 1 000	LUB	≥ 50 000 ale < 75 000	Należy zmniejszyć dawki o 1 poziom	
	< 500	LUB	< 50 000	Wstrzymać dawkowanie	
Dzień 15.: Jeżeli w 8. dniu podano dawki niezmienione:					
Dzień 15.	≥ 500 ale < 1 000	LUB	≥ 50 000 ale < 75 000	Należy zastosować dawki takie jak w 8. dniu, a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom w stosunku do dawkowania zastosowanego w 8. dniu.	
	< 500	LUB	< 50 000	Wstrzymać dawkowanie	
Dzień 15.: Jeżeli w 8. dniu podano dawki zmniejszone:					
Dzień 15.	≥ 1 000	I	≥ 75 000	Należy powrócić do dawki takiej jak w 1. dniu, a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zastosować dawki takie jak w 8. dniu.	

	≥ 500 ale < 1 000	LUB	≥ 50 000 ale < 75 000	Należy zastosować dawki takie jak w 8. dniu a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom w stosunku do dawkowania zastosowanego w 8. dniu.	
	< 500	LUB	< 50 000	Wstrzymać dawkowanie	
Dzień cyklu	**ANC (komórki/mm^3)**		**Płytki krwi (komórki/mm^3)**	**Dawka produktu Paxfydos**	**Dawka gemcytabiny**
Dzień 15: Jeżeli wstrzymano dawkowanie w 8. dniu:					
Dzień 15.	≥ 1 000	I	≥ 75 000	Należy powrócić do dawki takiej jak w 1. dniu, a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom w stosunku do dawkowania zastosowanego w 1. dniu	
	≥ 500 ale < 1 000	LUB	≥ 50 000 ale < 75 000	Należy zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom, a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zmniejszyć dawkowanie o 2 poziomy w stosunku do dawkowania zastosowanego w 1. dniu.	
	< 500	LUB	< 50 000	Wstrzymać dawkowanie	

Skróty: ANC (ang. *Absolute Neutrophil Count*) = bezwzględna liczba neutrofili

Tabela 3 Zmiana dawkowania w przypadku innych działań niepożądanych leku u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.

Działanie niepożądane	**Dawka produktu Paxfydos**	**Dawka gemcytabiny**
Gorączka neutropeniczna: stopień 3. lub 4.	Wstrzymać dawkowanie do czasu ustąpienia gorączki i zwiększenia ANC do ≥ 1 500; kontynuować leczenie z zastosowaniem dawek mniejszych o 1 poziom[a]	
Neuropatia obwodowa: stopień 3. lub 4.	Wstrzymać dawkowanie do czasu regresji do ≤ stopnia 1.; kontynuować leczenie z zastosowaniem dawek mniejszych o 1 poziom[a]	Kontynuować leczenie stosując niezmienione dawkowanie.
Reakcje skórne: stopień 2. lub 3.	Należy zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom[a]; Przerwać leczenie, jeżeli działanie niepożądane nie ustępuje	
Zaburzenia żołądka i jelit: stopień 3. zapalenia śluzówki lub biegunki	Wstrzymać dawkowanie do czasu regresji do ≤ stopnia 1.; kontynuować leczenie z zastosowaniem dawek mniejszych o 1 poziom[a]	

[a]Zmniejszenie dawkowanie: patrz tabela 1.

Niedrobnokomórkowy rak płuc:
Zalecana dawka produktu leczniczego Paxfydos to 100 mg/m^2 pc., podawane w 30-minutowej infuzji dożylnej w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka karboplatyny to AUC = 6 mg•min/mL wyłącznie w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu, natychmiast po zakończeniu podawania produktu Paxfydos.

Dostosowanie dawki w czasie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc:
Produkt Paxfydos nie powinien być podawany w 1. dniu cyklu, do momentu, kiedy wartość ANC wyniesie ≥ 1 500 komórek/mm^3 natomiast liczba płytek ≥ 100 000 komórek/mm^3. Przy podawaniu każdej kolejnej, tygodniowej dawki produktu Paxfydos, ANC u pacjenta musi wynosić ≥ 500 komórek/mm^3 natomiast liczba płytek > 50 000 komórek/mm^3, a jeśli warunek ten nie jest spełniony należy wstrzymać się z podawaniem dawki do momentu uzyskania odpowiedniej liczby komórek. Po

powrocie liczby komórek do wartości wymaganych należy wznowić podawanie produktu w kolejnym tygodniu, zgodnie z kryteriami opisanymi w Tabeli 4. Tylko w przypadku, jeżeli kryteria zawarte w Tabeli 4 zostaną spełnione, należy zmniejszyć dawkę przy kolejnym podaniu.

Tabela 4 Zmniejszenie dawki przy wystąpieniu toksyczności hematologicznej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Toksyczność hematologiczna	**Wystąpienie**	**Dawka produktu Paxfydos (mg/m^2 pc.)[1]**	**Dawka karboplatyny (AUC mg•minutę/mL)[1]**
Nadir ANC < 500/mm^3 z gorączką neutropeniczną > 38°C LUB Opóźnienie kolejnego cyklu leczenia w związku z utrzymującą się neutropenią[2] (Nadir ANC < 1 500/mm^3) LUB Nadir ANC < 500/mm^3 przez > 1 tydzień	Pierwsze	75	4,5
	Drugie	50	3,0
	Trzecie	Przerwać leczenie	
Nadir płytek krwi < 50 000/mm^3	Pierwsze	75	4,5
	Drugie	Przerwać leczenie	

[1]W 1. dniu 21-dniowego cyklu należy jednocześnie zmniejszyć dawki produktu Paxfydos i karboplatyny. W 8. lub 15. dniu 21-dniowego cyklu należy zmniejszyć dawkę produktu Paxfydos; dawkę karboplatyny należy zmniejszyć w kolejnym cyklu.
[2]Przez nie więcej niż 7 dni po zaplanowanym Dniu 1. podania dawki w kolejnym cyklu.

W przypadku toksyczności skórnej 2. lub 3. stopnia, biegunki 3. stopnia lub zapalenia błony śluzowej jamy ustnej 3. stopnia, należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1, a następnie ponownie rozpocząć leczenie zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabeli 5. W przypadku neuropatii obwodowej ≥ 3. stopnia należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1. Leczenie można ponownie podjąć z wykorzystaniem kolejnej, niższej dawki w kolejnym cyklu leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabeli 5. Dla jakichkolwiek innych objawów toksyczności niehematologicznej stopnia 3 lub 4, należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 2, a następnie wznowić leczenie zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabeli 5.

Tabela 5 Zmniejszenie dawki przy wystąpieniu toksyczności niehematologicznej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

Toksyczność niehematologiczna	**Wystąpienie**	**Dawka produktu Paxfydos (mg/m^2 pc.)[1]**	**Dawka karboplatyny (AUC mg•minutę/mL)[1]**
Toksyczność skórna 2. lub 3. stopnia Biegunka 3. stopnia Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 3. stopnia Neuropatia obwodowa ≥ 3. stopnia Jakiekolwiek inne objawy toksyczności niehematologicznej 3. lub 4. stopnia	Pierwsze	75	4,5
	Drugie	50	3,0
	Trzecie	Przerwać leczenie	
Toksyczność skórna, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 4. stopnia	Pierwsze	Przerwać leczenie	

[1]W 1. dniu 21-dniowego cyklu należy jednocześnie zmniejszyć dawki produktu Paxfydos i karboplatyny. W 8. lub 15. dniu 21-dniowego cyklu należy zmniejszyć dawkę produktu Paxfydos; dawkę karboplatyny należy zmniejszyć w kolejnym cyklu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
W przypadku pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita > 1 do ≤ 1,5 x górna granica normy i aminotransferaza asparaginianowa [AST] ≤ 10 x górna granica normy) nie jest konieczna modyfikacja dawki, niezależnie od wskazania. U tych pacjentów należy stosować takie same dawki, jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

W przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita > 1,5 do ≤ 5 x górna granica normy i AST ≤ 10 x górna granica normy), wskazane jest zmniejszenie dawki o 20%. Zmniejszoną dawkę można ponownie zwiększyć do poziomu stosowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, jeżeli pacjent dobrze znosi leczenie przez co najmniej dwa cykle (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie modyfikacji dawki u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie ma wystarczających danych pozwalających na określenie dawkowania u pacjentów z bilirubiną całkowitą > 5 x górna granica normy lub AST > 10 x górna granica normy, niezależnie od wskazania (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 do < 90 mL/minutę) nie jest konieczna modyfikacja początkowej dawki produktu Paxfydos. Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie modyfikacji dawki Paxfydos u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej nie ma konieczności innych modyfikacji dawkowania niż te, które dotyczą wszystkich pacjentów.

Spośród 229 pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w monoterapii raka piersi, 13% pacjentów było wieku 65 lat i powyżej, a mniej niż 2% pacjentów było w wieku 75 lat i powyżej. Nie stwierdzono zwiększonej częstości objawów toksycznych u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, którym podawano paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką. Kolejna analiza, przeprowadzona w grupie 981 pacjentów, którzy otrzymywali paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w monoterapii przerzutowego raka piersi, spośród których 15% było w wieku 65 lat i powyżej oraz 2% w wieku 75 lat i powyżej, wykazała jednak częstsze występowanie krwawienia z nosa, biegunki, odwodnienia, zmęczenia oraz obrzęków obwodowych u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.

Spośród 421 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, 41% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a 10% pacjentów było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej, którzy otrzymywali paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i gemcytabinę, stwierdzono zwiększoną częstość ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4). Zanim leczenie będzie wzięte pod uwagę, należy uważnie ocenić stan pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w wieku 75 lat i powyżej (patrz punkt 4.4).

Spośród 514 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z karboplatyną, 31% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a 3,5% pacjentów było w wieku 75 lat i powyżej. Przypadki mielosupresji, neuropatii obwodowej oraz bólu stawów były częstsze u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Doświadczenie związane ze stosowaniem paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z karboplatyną u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone.

Modelowanie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, wykorzystujące dane pochodzące od 125 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazało, że pacjenci w wieku 65 lat i powyżej mogą być bardziej narażeni na wystąpienie neutropenii podczas pierwszego cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można zalecić określonego dawkowania. Nie ma uzasadnienia stosowania produktu Paxfydos w populacji dzieci i młodzieży dla wskazania przerzutowy rak piersi, gruczolakorak trzustki lub niedrobnokomórkowy rak płuc.

Sposób podawania

Przygotowaną do użycia dyspersję produktu Paxfydos należy podawać dożylnie, poprzez zestaw do infuzji zawierający filtr 15 µm. Po podaniu zaleca się przepłukać linię dożylną 9 mg/mL (0,9%) roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań, aby zapewnić całkowite podanie dawki.

Instrukcja dotycząca odtwarzania produktu leczniczego przed podaniem: patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Laktacja (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci, u których przed leczeniem liczba neutrofili była < 1 500 komórek/mm^3.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Paxfydos jest nanocząsteczkową formulacją paklitakselu opartą na nośniku albuminowym, przez co może on wykazywać odmienne właściwości farmakologiczne od paklitakselu w innej formulacji (patrz punkty 5.1 i 5.2). Nie należy stosować go zamiennie z paklitakselem w innej formulacji.

Nadwrażliwość

Zgłaszano rzadkie występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie reakcje anafilaktyczne ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie leku, rozpocząć leczenie objawowe i nie podejmować powtórnie leczenia paklitakselem.

Hematologia

Podczas leczenia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką często występuje zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia). Neutropenia, zależna od dawki, jest objawem toksyczności ograniczającym jej wielkość. W czasie terapii produktem Paxfydos należy często kontrolować morfologię krwi. Produktu Paxfydos nie należy podawać pacjentowi powtórnie, dopóki liczba neutrofili nie zwiększy się > 1 500 komórek/mm^3, a liczba płytek krwi > 100 000 komórek/mm^3 (patrz punkt 4.2).

Neuropatia

W czasie leczenia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką często występuje neuropatia czuciowa, choć rozwinięcie się ciężkich objawów obserwowane jest rzadziej. Pojawienie się neuropatii stopnia 1. lub 2. zwykle nie powoduje konieczności zmniejszenia dawki. W przypadku rozwoju neuropatii czuciowej stopnia 3. w trakcie stosowania produktu leczniczego Paxfydos w monoterapii, leczenie należy wstrzymać do czasu jej regresji do stopnia 1. lub 2., po czym zmniejszyć dawkę produktu Paxfydos we wszystkich dalszych cyklach leczenia (patrz punkt 4.2). W przypadku skojarzonego podawania produktu Paxfydos oraz gemcytabiny, jeżeli wystąpi neuropatia obwodowa stopnia 3. lub wyższego, należy wstrzymać stosowanie produktu Paxfydos; leczenie gemcytabiną należy kontynuować bez zmiany dawkowania. Gdy nastąpi regresja neuropatii obwodowej do stopnia 0. lub 1., należy ponownie rozpocząć podawanie produktu Paxfydos, z

zastosowaniem mniejszej dawki (patrz punkt 4.2). W przypadku skojarzonego podawania produktu Paxfydos oraz karboplatyny, jeżeli wystąpi neuropatia obwodowa stopnia 3. lub wyższego, należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia 0. lub 1., a następnie zmniejszyć dawkę w kolejnych cyklach podawania produktu Paxfydos i karboplatyny (patrz punkt 4.2).

Posocznica

U 5% pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną zgłaszano wystąpienie posocznicy, niezależnie od tego, czy wystąpiła u nich neutropenia. Powikłania choroby podstawowej - raka trzustki, a w szczególności niedrożność dróg żółciowych lub obecność stentu w drogach żółciowych, uznano za istotne czynniki przyczyniające się do rozwoju posocznicy. Jeżeli u pacjenta wystąpi gorączka (niezależnie od liczby neutrofili), należy rozpocząć stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. W przypadku gorączki neutropenicznej, należy wstrzymać podawanie produktu Paxfydos i gemcytabiny do czasu ustąpienia gorączki i zwiększenia całkowitej liczby neutrofili do $\geq 1\,500$ komórek/mm^3, a następnie należy kontynuować leczenie z zastosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.2).

Zapalenie pęcherzyków płucnych

Zapalenie pęcherzyków płucnych wystąpiło u 1% pacjentów, u których stosowano paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w monoterapii oraz u 4% pacjentów, u których stosowano paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną. Należy uważnie obserwować wszystkich pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia pęcherzyków płucnych. Po zdiagnozowaniu zapalenia pęcherzyków płucnych i po wykluczeniu etiologii infekcyjnej, należy definitywnie przerwać stosowanie produktu Paxfydos i gemcytabiny i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie oraz działania wspomagające (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ paklitaksel może wykazywać wyższą toksyczność u pacjentów z niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Paxfydos pacjentom z tej grupy. Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia toksyczności, szczególnie pod względem zahamowania czynności szpiku; pacjenci tacy powinni być pod ścisłą obserwacją w kierunku objawów silnego zahamowania czynności szpiku.

Produkt Paxfydos nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z bilirubiną całkowitą > 5 x górna granica normy lub AST > 10 x górna granica normy. Ponadto, produkt Paxfydos nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita > 1,5 x górna granica normy i AST ≤ 10 x górna granica normy) (patrz punkt 5.2).

Kardiotoksyczność

Wśród pacjentów przyjmujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką obserwowano rzadko przypadki zastoinowej niewydolności serca i zaburzenia czynności lewej komory serca. Większość z tych pacjentów była uprzednio narażona na działanie produktów leczniczych o działaniu kardiotoksycznym, takich jak antracykliny lub miała chorobę serca w wywiadzie. Z tego względu pacjenci z tej grupy otrzymujący produkt Paxfydos muszą być ściśle monitorowani przez lekarzy w celu wykrycia zaburzeń czynności serca.

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie zostały jeszcze ustalone. Przerzuty do OUN zwykle nie poddają się chemioterapii systemowej.

Objawy żołądkowo-jelitowe

Jeśli po podaniu produktu Paxfydos wystąpią u pacjenta nudności, wymioty lub biegunka, można podać typowe leki przeciwwymiotne i zapierające.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku plamki żółtej, należy zakończyć leczenie produktem Paxfydos oraz zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w wieku 75 lat i powyżej

W przypadku pacjentów w wieku 75 lat i powyżej nie wykazano korzyści z leczenia skojarzonego produktem paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i gemcytabiną. U pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat), którzy otrzymywali paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i gemcytabinę, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, w tym zaburzenia obrazu krwi, neuropatia obwodowa, zmniejszony apetyt i odwodnienie. Należy dokładnie ocenić możliwość tolerowania produktu Paxfydos w skojarzeniu z gemcytabiną u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w wieku 75 lat i powyżej, mając szczególnie na uwadze ocenę sprawności, schorzenia towarzyszące i podwyższone ryzyko zakażeń (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Inne

Pomimo, że dostępne dane są ograniczone, nie wykazano jednoznacznej korzyści względem wydłużenia całkowitego przeżycia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z prawidłowym poziomem markera nowotworowego CA 19-9 mierzonym przed rozpoczęciem leczenia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i gemcytabiną (patrz punkt 5.1).

Erlotynibu nie należy podawać jednocześnie z produktem Paxfydos i gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm paklitakselu przebiega częściowo z udziałem izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Z tej przyczyny, przy braku badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji pomiędzy lekami, należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu jednocześnie z lekami o znanym działaniu hamującym CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ketokonazol i inne środki przeciwgrzybicze pochodne imidazolu, erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl, klopidogrel, cymetydyna, rytonawir, sakwinawir, indynawir oraz nelfinawir) z uwagi na możliwość zwiększonej toksyczności paklitakselu z powodu większej ekspozycji na paklitaksel. Nie zaleca się podawania paklitakselu jednocześnie z lekami o znanym działaniu indukującym CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, efawirenz, newirapina), ponieważ mniejsza ekspozycja na paklitaksel może zmniejszać jego skuteczność.

Paklitaksel i gemcytabina nie są metabolizowane na drodze tego samego szlaku metabolicznego. Klirens paklitakselu jest determinowany głównie poprzez metabolizm przy udziale CYP2C8 i CYP3A4, po czym następuje wydalanie z żółcią, natomiast gemcytabina jest inaktywowana przez deaminazę cytydynową, a następnie wydalana z moczem. Nie oceniano występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką a gemcytabiną u ludzi.

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne dotyczące paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką oraz karboplatyny z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Nie wystąpiły żadne istotne klinicznie interakcje pomiędzy paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i karboplatyną.

Zalecane jest stosowanie produktu Paxfydos jako monoterapii w leczeniu raka piersi, w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu gruczolakoraka trzustki lub w skojarzeniu z karboplatyną w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc (patrz punkt 4.1). Produktu Paxfydos nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej sześć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Paxfydos. Mężczyźni posiadający partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję i unikać spłodzenia dziecka w czasie trwania leczenia produktem Paxfydos i przez co najmniej trzy miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Paxfydos.

Ciąża

Dane dotyczące leczenia paklitakselem w okresie ciąży u człowieka są bardzo ograniczone. Przypuszcza się, że paklitaksel stosowany w okresie ciąży może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Paxfydos kobiety mogące zajść w ciążę powinny wykonać test ciążowy. Produktu Paxfydos nie wolno stosować w czasie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody zapobiegania ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia paklitakselem.

Karmienie piersią

Paklitaksel i (lub) jego metabolity przenikały do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy paklitaksel przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ u niemowląt karmionych piersią mogą potencjalnie wystąpić poważne działania niepożądane, produkt Paxfydos jest w czasie laktacji przeciwwskazany. Przez cały okres trwania leczenia należy zaniechać karmienia piersią.

Płodność

Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką powodował niepłodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3). Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że może zmniejszać płodność mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą przechowania nasienia, ponieważ w związku ze stosowaniem produktu Paxfydos możliwa jest nieodwracalna bezpłodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Paxfydos wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Produkt leczniczy Paxfydos może powodować objawy niepożądane, takie jak zmęczenie (bardzo często) i zawroty głowy (często), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentów należy pouczyć, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku pojawienia się zmęczenia lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów i (lub) ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W Tabeli 6 podane są zdarzenia niepożądane związane z podawaniem paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w monoterapii w ramach badań klinicznych, niezależnie od dawki i choroby pacjenta (n = 789), podawaniem paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną w przypadku pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w ramach badania klinicznego fazy III (n = 421), podawaniem paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z karboplatyną w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w ramach badania klinicznego fazy III (n = 514) oraz obserwowane po wprowadzeniu paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką do obrotu.

Zastosowano następujące kategorie częstości: Bardzo często (≥1/10), Często (≥1/100 do <1/10), Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), Bardzo rzadko (<1/10 000), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką

	Monoterapia (N = 789)	**Leczenie skojarzone z zastosowaniem gemcytabiny (N = 421)**	**Leczenie skojarzone z zastosowaniem karboplatyny (N = 514)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Często:	Zakażenie, zakażenie układu moczowego, zapalenie mieszków włosowych, zakażanie górnych dróg oddechowych, kandydoza, zapalenie zatok	Posocznica, zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej	Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych
Niezbyt często:	Posocznica[1], posocznica neutropeniczna[1], zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zapalenie nosogardzieli, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka pospolita, zakażenie wirusowe, półpasiec, zakażenia grzybicze, zakażenie związane ze stosowaniem cewnika, zakażenie w miejscu wstrzyknięcia		Posocznica, kandydoza jamy ustnej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Niezbyt często:	martwica guza, ból związany z przerzutami		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często:	mielosupresja, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia	Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Neutropenia[3], małopłytkowość[3], niedokrwistość[3], leukopenia[3]
Często:	Gorączka neutropeniczna	Pancytopenia	Gorączka neutropeniczna, limfopenia

Niezbyt często:		Zakrzepowa plamica małopłytkowa	Pancytopenia
Rzadko	Pancytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			
Niezbyt często:	Nadwrażliwość		Nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość
Rzadko:	Ciężka nadwrażliwość[1]		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często:	Jadłowstręt	Odwodnienie, zmniejszony apetyt, hipokaliemia	Zmniejszony apetyt
Często:	Odwodnienie, zmniejszony apetyt, hipokaliemia		Odwodnienie
Niezbyt często	Hipofosfatemia, zatrzymanie płynów, hipoalbuminemia, polidypsja, hiperglikemia, hipokalcemia, hipoglikemia, hiponatermia		
Nieznana:	Zespół rozpadu guza[1]		
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często:		Depresja, bezsenność	
Często	Depresja, bezsenność, lęk	Lęk	Bezsenność
Niezbyt często:	Niepokój ruchowy		
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często:	Neuropatia obwodowa, neuropatia, niedoczulica, parestezja	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy (ang, dizziness), ból głowy, opaczne odczuwanie smaku	Neuropatia obwodowa
Często:	Obwodowa neuropatia sensoryczna, zawroty głowy (ang, dizziness), ruchowa neuropatia obwodowa, ataksja, ból głowy, zaburzenia czucia, senność, dysgeuzja		Zawroty głowy, ból głowy, opaczne odczuwanie smaku
Niezbyt często:	Polineuropatia, arefleksja, omdlenia, posturalne zawroty głowy, dyskineza, osłabienie odruchów, neuralgia, ból neuropatyczny, drżenie, utrata czucia	Porażenie nerwu VII	
Nieznana:	Porażenie wielu nerwów czaszkowych [1]		
Zaburzenia oka			
Często:	Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, suchość oczu, suche zapalenie rogówki i spojówki, wypadanie brwi i rzęs	Zwiększone łzawienie	Niewyraźne widzenie
Niezbyt często:	Zmniejszona ostrość widzenia, nieprawidłowe widzenie, podrażnienie oczu, ból oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, swędzenie oczu, zapalenie rogówki	Torbielowaty obrzęk plamki	
Rzadko:	Torbielowaty obrzęk plamki[1]		
Zaburzenia ucha i błędnika			
Często:	Zawroty głowy układowe, pochodzenia przedsionkowego o		
Niezbyt często:	Szum uszny, ból ucha		

Zaburzenia serca			
Często:	Arytmia, tachykardia, częstoskurcz nadkomorowy	Zastoinowa niewydolność serca, tachykardia	
Rzadko:	Zatrzymanie akcji serca, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, blok przedsionkowo-komorowy[1], bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe			
Często:	Nadciśnienie, obrzęk limfatyczny, uderzenia gorąca, uderzenie gorąca	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, chłód obwodowy	Uderzenia krwi do głowy	Uderzenia krwi do głowy
Rzadko:	Zakrzepica		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często:		Duszność, krwawienie z nosa, kaszel	Duszność
Często:	Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych[2], duszność, krwawienie z nosa, ból gardła i krtani, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa	Zapalenie płuc, nieżyt nosa	Krwioplucie, krwawienie z nosa, kaszel
Niezbyt często:	Zatory w płucach, choroba zakrzepowo-zatorowa płuc, wysięk opłucnowy, duszność wysiłkowa, przekrwienie zatok, osłabione szmery oddechowe, produktywny kaszel, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, chrypka, przekrwienie nosa, suchość błony śluzowej nosa, świszczący oddech	Suchość w gardle, suchość nosa	Zapalenie płuc
Nieznana:	Niedowład strun głosowych[1]		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często:	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcie
Często:	Choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, niestrawność, ból brzucha, rozdęcie brzucha, ból w nadbrzuszu, niedoczulica w jamie ustnej	Niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	Zapalenie jamy ustnej, niestrawność, dysfagia, ból brzucha
Niezbyt często:	Krwotok z odbytnicy, dysfagia, wzdęcia, pieczenie i ból języka, suchość w jamie ustnej, ból dziąseł, luźne stolce, zapalenie przełyku, ból w podbrzuszu, owrzodzenie jamy ustnej, ból w jamie ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często:		Zapalenie dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia
Niezbyt często:	Hepatomegalia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często:	Łysienie, wysypka	Łysienie, wysypka	Łysienie, wysypka
Często:	Świąd, sucha skóra, zaburzenia dotyczące paznokci, rumień, pigmentacja i (lub) odbarwienie paznokci, nadmierna pigmentacja skóry, onycholiza, zmiany w obrębie	Świąd, sucha skóra, zaburzenia dotyczące paznokci	Świąd, zaburzenia dotyczące paznokci

	paznokci		
Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości na światło, pokrzywka, ból skóry, uogólniony świąd, swędząca wysypka, zaburzenie skóry, nadmierna potliwość, spełzanie płytek paznokciowych, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, zapalenie skóry, poty nocne, wysypka plamisto-grudkowa, bielactwo, hipotrichoza, tkliwość łożysk paznokci, dyskomfort w obrębie paznokcia, wysypka grudkowa, wysypka plamista, zmiana skórna, obrzęk twarzy		Łuszczenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona[1], toksyczna nekroliza naskórka[1]		
Nieznana:	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej[1, 4], twardzina układowa[1]		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni	Ból stawów, ból mięśni, bóle kończyn	Ból stawów, ból mięśni
Często:	Ból pleców, ból w kończynie, ból kości, skurcze mięśni, ból kończyny	Osłabienie mięśniowe, ból kości	Ból pleców, ból w kończynie, ból mięśniowo-szkieletowy
Niezbyt często:	Ból ściany klatki piersiowej, osłabienie mięśniowe, ból szyi, ból w pachwinie, kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból boku, dyskomfort w kończynie, osłabienie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często:		Ostra niewydolność nerek	
Niezbyt często:	Krwiomocz, bolesne oddawanie moczu, częstomocz, nokturia, wielomocz, nietrzymanie moczu	Zespół hemolityczno-mocznicowy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Niezbyt często:	Ból piersi		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często:	Zmęczenie, astenia, gorączka	Zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk obwodowy, dreszcze	Zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy
Często:	Złe samopoczucie, letarg, osłabienie, obrzęk obwodowy, zapalenie błony śluzowej, ból, dreszcze, obrzęk, pogorszenie stanu sprawności, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, nadmierna gorączka	Reakcja w miejscu podawania wlewu	Gorączka, bólu w klatce piersiowej
Niezbyt często:	Dyskomfort w klatce piersiowej, nieprawidłowy chód, obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia		Zapalenie błon śluzowych, wynaczynienie w miejscu podawania wlewu, stan zapalny w miejscu podawania wlewu, wysypka w miejscu podawania wlewu

Rzadko:	Wynaczynienie		
Badania diagnostyczne			
Bardzo często:		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	
Często:	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie temperatury ciała, zwiększenie aktywności transferazy gamma-glutamylowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
Niezbyt często:	Podwyższone ciśnienie krwi, zwiększenie masy ciała, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększone stężenie fosforu we krwi, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Niezbyt często:	Stłuczenia		
Rzadko:	Zjawisko nawrotu objawów popromiennych, popromienne zapalenie płuc		

[1] Zgodnie z informacjami uzyskanymi na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką do obrotu.
[2] Częstość występowania zapalenia pęcherzyków płucnych obliczono na podstawie połączonych danych z badań klinicznych z udziałem 1 310 pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w monoterapii raka piersi oraz w innych wskazaniach.
[3] W oparciu o wyniki laboratoryjne: maksymalny poziom mielosupresji (w populacji leczonej).
[4] U niektórych pacjentów wcześniej leczonych kapecytabiną.

Opis wybranych działań niepożądanych

W tej części wymieniono najczęściej występujące i klinicznie najistotniejsze działania niepożądane, jakie wystąpiły u pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką.

Występowanie działań niepożądanych oceniono u 229 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, którym raz na trzy tygodnie podawano paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w dawce 260 mg/m^2 pc. w kluczowym badaniu klinicznym fazy III (monoterapia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką).

Występowanie działań niepożądanych oceniono u 421 pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w dawce 125 mg/m^2 pc. w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1 000 mg/m^2 pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu) i u 402 pacjentów otrzymujących jedynie gemcytabinę w ramach systemowej terapii pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/gemcytabina).

Działania niepożądane oceniono u 514 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką

w skojarzeniu z karboplatyną (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w dawce 100 mg/m^2 pc. w 1., 8. i 15. dniu każdego 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z karboplatyną w 1. dniu każdego cyklu) w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III z grupą kontrolną (paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/karboplatyna). Zgłaszana przez pacjenta toksyczność taksanów została poddana ocenie z wykorzystaniem 4 podskal kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii nowotworów FACT (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy) dla taksanów. Z wykorzystaniem analizy powtórzeń pomiarów, w trzech z czterech podskal (neuropatia obwodowa, ból w dłoniach i stopach, słyszenie) wykazano wyższość paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i karboplatyny ($p \leq 0,002$). Dla innej podskali (obrzęk) nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami leczonych pacjentów.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/gemcytabina
W trakcie badania klinicznego z udziałem pacjentów z gruczolakorakiem trzustki, posocznicę zgłaszano u 5% pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, niezależnie od tego, czy wystąpiła u nich neutropenia. Spośród 22 przypadków posocznicy zgłoszonych u pacjentów leczonych produktem paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, 5 przypadków zakończyło się zgonem. Powikłania choroby podstawowej - raka trzustki, a w szczególności niedrożność dróg żółciowych lub obecność stentu w drogach żółciowych, uznano za istotne czynniki przyczyniające się do rozwoju posocznicy. Jeżeli u pacjenta wystąpi gorączka (niezależnie od liczby neutrofili), należy rozpocząć stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. W przypadku gorączki neutropenicznej należy wstrzymać podawanie paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i gemcytabiny do czasu ustąpienia gorączki i zwiększenia ANC do $\geq$ 1 500 komórek/mm^3, a następnie należy wznowić leczenie z zastosowaniem mniejszych dawkek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Monoterapia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką – przerzutowy rak piersi
W przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem piersi najczęstszym, ważnym objawem toksyczności hematologicznej była neutropenia (zaobserwowana u 79% pacjentów), która szybko przemijała i była zależna od dawki. U 71% pacjentów obserwowano leukopenię. Neutropenia 4. stopnia (< 500 komórek/mm^3) wystąpiła u 9% pacjentów, u których stosowano paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u czterech pacjentów leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką. Niedokrwistość (Hb < 10 g/dL) zaobserwowano u 46% pacjentów leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką; a w trzech przypadkach była to niedokrwistość ciężka (Hb < 8 g/dL). Limfopenię obserwowano u 45% pacjentów.

Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/gemcytabina
W Tabeli 7 przedstawiono częstość i nasilenie zaburzeń hematologicznych wykrytych w testach laboratoryjnych u pacjentów, którym podawano paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, lub wyłącznie gemcytabinę.

Tabela 7 Nieprawidłowości hematologiczne wykryte w testach laboratoryjnych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z gruczolakorakiem trzustki

	Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką (125 mg/m^2)/ gemcytabina		**gemcytabina**	
	Stopnie 1.-4. (%)	**Stopień 3.-4. (%)**	**Stopnie 1.-4. (%)**	**Stopień 3.-4. (%)**
Niedokrwistość[a,b]	97	13	96	12
Neutropenia [a,b]	73	38	58	27

Trombocytopenia[b,c]	74	13	70	9

[a] ocenie poddano 405 pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/gemcytabinę
[b] ocenie poddano 388 pacjentów otrzymujących gemcytabinę
[c] ocenie poddano 404 pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/gemcytabinę

Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/karboplatyna
W grupie pacjentów leczonych produktem Paxfydos niedokrwistość i trombocytopenia były zgłaszane częściej niż w grupie pacjentów leczonych produktem Taxol i karboplatyną (odpowiednio, 54% *vs* 28% oraz 45% *vs* 27%).

Zaburzenia układu nerwowego

Monoterapia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką – przerzutowy rak piersi
Ogólnie, u pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką częstość występowania i nasilenie neurotoksyczności były zależne od dawki. Neuropatia obwodowa (głównie neuropatia czuciowa stopnia 1. lub 2.) zaobserwowana została u 68% pacjentów przyjmujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką, przy czym 10% miało neuropatię stopnia 3., zaś stopnia 4. nie zaobserwowano.

Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/gemcytabina
U pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, mediana czasu do wystąpienia po raz pierwszy neuropatii obwodowej stopnia 3. wynosiła 140 dni. Mediana czasu do uzyskania poprawy o co najmniej 1 stopień wynosiła 21 dni, natomiast mediana czasu do uzyskania poprawy w przedmiocie neuropatii obwodowej stopnia 3. do stopnia 0. lub 1. wynosiła 29 dni.
Spośród pacjentów, u których leczenie przerwano z powodu neuropatii obwodowej, 44% (31/70 pacjentów) było w stanie kontynuować leczenie paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką z zastosowaniem niższej dawki. U żadnego z pacjentów leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną nie wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 4.

Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/karboplatyna
W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i karboplatyną, mediana czasu do pierwszego wystąpienia związanej z leczeniem neuropatii obwodowej stopnia 3. wynosiła 121 dni, natomiast mediana czasu do ustąpienia objawów związanych neuropatią obwodową ze stopnia 3. do stopnia 1. wynosiła 38 dni. U żadnego z pacjentów leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i karboplatyną nie wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 4.

Zaburzenia oka
W trakcie leczenia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką rzadko zgłaszano zmniejszenie ostrości widzenia w wyniku torbielowatego obrzęku plamki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/gemcytabina
Zapalenie pęcherzyków płucnych występowało u 4% pacjentów, u których stosowano paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną. Spośród 17 zgłoszonych przypadków posocznicy u pacjentów leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, 2 przypadki zakończyły się zgonem.
Należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia pęcherzyków płucnych. Po zdiagnozowaniu zapalenia pęcherzyków płucnych i po wykluczeniu etiologii infekcyjnej, należy definitywnie przerwać stosowanie paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i gemcytabiny i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie oraz działania wspomagające (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Monoterapia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką – przerzutowy rak piersi
Nudności pojawiły się u 29% pacjentów, a biegunka u 25% pacjentów.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Monoterapia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką – przerzutowy rak piersi
U > 80% pacjentów leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką łysienie. Większość przypadków łysienia miała miejsce w okresie krótszym niż miesiąc od rozpoczęcia paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką. Oczekuje się, że nasilone wypadanie włosów (≥ 50%) nastąpi u większości pacjentów, u których wystąpiło łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Monoterapia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką – przerzutowy rak piersi
U 32% pacjentów przyjmujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką wystąpiły bóle stawowe, określone jako ciężkie w 6% przypadków. Bóle mięśniowe wystąpiły u 24% pacjentów przyjmujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką, określone jako ciężkie w 7% przypadków. Objawy były zwykle przemijające, występowały po trzech dniach od podania dawki paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i ustępowały w ciągu tygodnia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Monoterapia paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką – przerzutowy rak piersi
W 40% przypadków obserwowano osłabienie i (lub) znużenie.

Dzieci i młodzież

W badaniu wzięło udział 106 pacjentów, z których 104 należało do grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). U każdego pacjenta wystąpiło przynajmniej 1 działanie niepożądane. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należała neutropenia, niedokrwistość, leukopenia i gorączka. Ciężkie działania niepożądane zgłaszane u więcej niż 2 pacjentów obejmowały gorączkę, ból pleców, obrzęk obwodowy i wymioty. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u ograniczonej liczby pacjentów należących do grupy dzieci i młodzieży leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką, a jego profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w populacji osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania paklitakselu. W wypadku przedawkowania należy pacjenta ściśle obserwować. Należy leczyć główne przewidywane objawy toksyczności, tzn. zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie śluzówki i neuropatię obwodową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01CD01

Mechanizm działania

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Poza tym, paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków" mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.

Produkt Paxfydos zawiera nanocząsteczki wielkości około 130 nm zbudowane z albuminy surowicy ludzkiej i paklitakselu, w których paklitaksel występuje w postaci niekrystalicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów albuminy z paklitakselem wielkości 10 nm. Albumina jest znanym czynnikiem ułatwiającym śródbłonkową, kaweolarną transcytozę składników osocza. Badania *in vitro* wykazały, że obecność albuminy w kompleksie w paklitakselem usprawnia transport paklitakselu przez komórki śródbłonka. Podejrzewa się, że usprawniony kaweolarny transport przez błony komórkowe odbywa się za pośrednictwem receptora albuminy gp-60 oraz że w okolicy guza następuje zwiększone gromadzenie się paklitakselu dzięki białku SPARC (ang. Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine), które wiąże się z albuminą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi
Dane zebrane w dwóch otwartych badaniach jednoramiennych z udziałem 106 pacjentów oraz w randomizowanym badaniu porównawczym fazy III z udziałem 454 pacjentów potwierdzają, że paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką może być stosowany w przerzutowym raku piersi. Dane te przedstawione są poniżej.

Otwarte badania jednoramienne
W pierwszym badaniu paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką podawany był w 30-minutowej infuzji w dawce 175 mg/m^2 pc. grupie 43 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. W drugim badaniu podawano 300 mg/m^2 pc. w postaci 30-minutowej infuzji grupie 63 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Pacjentów leczono bez premedykacji steroidami i bez wspomagającego stosowania G-CSF (ang. Granulocyte Cell Stimulating Factor). Cykle leczenia podawano co 3 tygodnie. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie u wszystkich pacjentów wynosiły odpowiednio 39,5% (95% CI: 24,9%; 54,2%) i 47,6% (95% CI: 35,3%; 60,0%). Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 5,3 miesiąca (175 mg/m^2; 95% CI: 4,6; 6,2 mies.) oraz 6,1 miesiąca (300 mg/m^2; 95% CI: 4,2; 9,8 mies.)

Randomizowane badanie porównawcze
To wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone zostało z udziałem pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, którzy leczeni byli co 3 tygodnie paklitakselem w monoterapii, stosowanym w rozpuszczalniku w dawce 175 mg/m^2 pc., podawanej w czasie 3-godzinnej infuzji, z premedykacją

osłaniającą przed nadwrażliwością (N = 225), albo paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką, w dawce 260 mg/m^2 pc., podawanym w czasie 30-minutowej infuzji bez premedykacji (N = 229).

Przy przystępowaniu do badania 64% pacjentów cechowało zaburzenie stanu sprawności (ECOG 1 lub 2); u 79% występowały przerzuty do narządów trzewnych, a u 76% występowały więcej niż 3 miejsca przerzutów. Czternastu procent pacjentów nie poddawano wcześniej żadnej chemioterapii; 27% poddano chemioterapii wyłącznie adiuwantowej, 40% wyłącznie chemioterapii przeciwprzerzutowej, a 19% zarówno chemioterapii adiuwantowej, jak i chemioterapii przeciwprzerzutowej. Pięćdziesiąt dziewięć procent pacjentów otrzymywało lek badany jako terapię drugiego lub dalszego rzutu. Siedemdziesiąt siedem procent pacjentów otrzymywało wcześniej antracykliny.

Wyniki wskaźnika odpowiedzi ogółem, czasu do progresji i przeżycia bez progresji u pacjentów poddawanych terapii > 1. rzutu podane są poniżej.

Tabela 8 Wyniki dotyczące wskaźnika odpowiedzi ogółem, mediany czasu do progresji i przeżycia bez progresji, w ocenie lekarza prowadzącego badanie

Parametr skuteczności	Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką (260 mg/m^2)	Paklitaksel w rozpuszczalniku (175 mg/m^2)	Wartość p
Wskaźnik odpowiedzi [95% CI] (%)			
> 1. rzut terapii	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006[a]
**Mediana czasu do progresji [95% CI] (tygodnie)*			
> 1. rzut terapii	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011[b]
**Mediana przeżycia bez progresji [95% CI] (tygodnie)*			
> 1. rzut terapii	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010[b]
**Przeżycie [95% CI] (tygodnie)*			
> 1. rzut terapii	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020[b]

*Dane te pochodzą z Addendum do Raportu Badania Klinicznego CA012-0, wersja oznaczona jako ostateczna (23 marca 2005 r.)
[a] test chi-kwadrat
[b] test log-rank

U dwustu dwudziestu dziewięciu pacjentów leczonych paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania leku.
Neurotoksyczność paklitakselu oceniano na podstawie poprawy o jeden stopień u pacjentów z objawami neuropatii obwodowej 3. stopnia w dowolnym momencie terapii. Naturalny przebieg neuropatii obwodowej do powrotu do wartości wyjściowych ze względu na toksyczność kumulacyjną paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką po > 6 kursach terapii nie został oceniony i pozostaje nieznany.

Gruczolakorak trzustki
Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne z udziałem 861 pacjentów, aby porównać leczenie skojarzone paklitakselem w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką i gemcytabiną z monoterapią gemcytabiną, jako leczeniem pierwszego rzutu pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki. Pacjentom (N = 431) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu, podawano produkt Paxfydos w postaci wlewu dożylnego trwającego od 30 do 40 minut, w dawce 125 mg/m^2 pc., po czym we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 40 minut podawano gemcytabinę w dawce 1 000 mg/mm^2 pc. W grupie otrzymującej porównywane leczenie alternatywne, pacjentom (N = 430) podawano gemcytabinę w monoterapii, zgodnie z zalecanym dawkowaniem i schematem leczenia. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub do wystąpienia nietolerowanej toksyczności leku. Spośród 431 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki randomizowanych do grupy otrzymującej paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, większość (93%) stanowili pacjenci rasy białej, 4% pacjenci rasy czarnej i 2% pacjenci rasy żółtej. U 16% pacjentów stopień sprawności w skali Karnofsky'ego wynosił 100; u 42% pacjentów – 90; u 35% pacjentów – 80; u 7% pacjentów – 70, a u

mniej niż 1% pacjentów wynosił poniżej 70. Z badania wykluczono pacjentów wysokiego ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego, z chorobą tętnic obwodowych i (lub) zaburzeniami tkanki łącznej i (lub) śródmiąższową chorobą płuc.

Mediana czasu leczenia, jakiemu poddani byli pacjenci, wynosiła 3,9 miesiąca w grupie otrzymującej produkt paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną i 2,8 miesiąca w grupie otrzymującej gemcytabinę.
Leczenie kontynuowano przez 6 miesięcy lub dłużej u 32% pacjentów w grupie otrzymującej paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką z gemcytabiną, w porównaniu do 15% pacjentów w grupie otrzymującej gemcytabinę.
W populacji poddanej leczeniu mediana intensywności dawki gemcytabiny wynosiła 75% w grupie otrzymującej paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną oraz 85% w grupie otrzymującej gemcytabinę. Mediana relatywnej intensywności dawki paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką wynosiła 81%.
Mediana dawki kumulacyjnej gemcytabiny była wyższa w grupie otrzymującej paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką z gemcytabiną (11 400 mg/m^2 pc.) w porównaniu do grupy otrzymującej gemcytabinę (9 000 mg/m^2 pc.).

Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności była przeżywalność ogółem (OS; ang. Overall Survival). Kluczowymi drugorzędnymi punktami końcowymi były przeżycie bez progresji (PFS; ang. Progression-Free Survival) oraz wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR; ang. Overall Response Rate). Obydwa współczynniki oceniano na podstawie niezależnej oceny radiologicznej przeprowadzonej centralnie metodą ślepej próby, z zastosowaniem wytycznych RECIST (wersja 1.0).

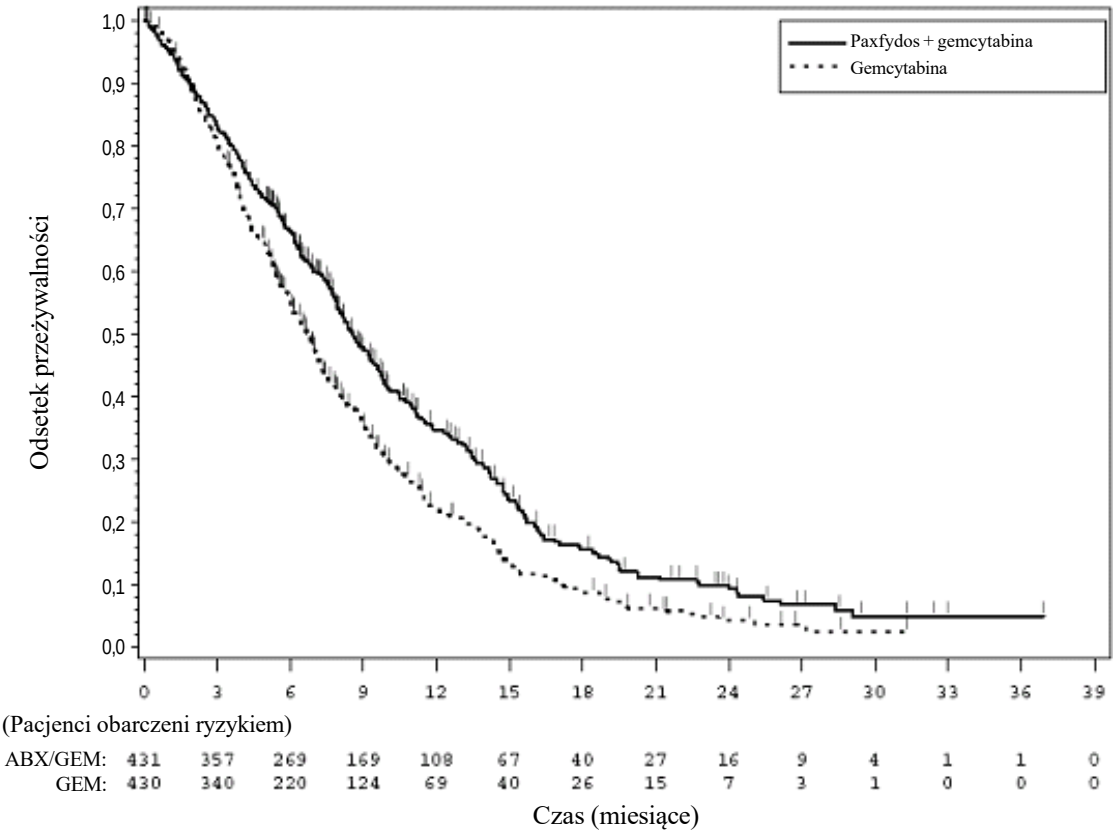
Tabela 9 Wyniki oceny skuteczności leczenia w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (grupa przeznaczona do leczenia)

	Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/gemcytabina (N = 431)	**Gemcytabina (N = 430)**
Przeżywalność ogółem		
Liczba zgonów (%)	333 (77)	359 (83)
Mediana przeżywalności ogółem, miesiące (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)	
Wartość p[b]	<0,0001	
Odsetek przeżywalności % (95% CI) w ciągu		
1 roku	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 lat	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. percentyl przeżywalności ogółem (miesiące)	14,8	11,4
Przeżycie bez progresji		
Zgon lub progresja choroby, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediana przeżycia bez progresji, miesiące (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)	
Wartość p[b]	< 0,0001	
Wskaźnik odpowiedzi ogółem		
Potwierdzona odpowiedź całkowita lub częściowa ogółem, 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)	
Wartość p (test chi-kwadrat)	< 0,0001	

CI = przedział ufności (ang. *Conifidence Interval*); $HR_{A+G/G}$ = hazard względny dla paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką + gemcytabina/gemcytabina;
p_{A+G}/p_G = współczynnik odsetka odpowiedzi dla Paxfydos + gemcytabina/gemcytabina.
[a] wielowarstwowy model proporcjonalnego hazardu Coxa
[b] wielowarstwowy test log-rank, z uwzględnieniem regionów geograficznych (Ameryka północna *vs* inne regiony), stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego (70 do 80 *vs* 90 do 100), oraz obecności przerzutów do wątroby (tak *vs* nie).

Wystąpiło statystycznie istotne zwiększenie OS u pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie gemcytabinę – mediana OS zwiększyła się o 1,8 miesiąca, całkowite ryzyko zgonu zmniejszyło się o 28%, przeżywalność w ciągu 1 roku zwiększyła się o 59%, a przeżywalność w ciągu 2 lat zwiększyła się o 125%.

Rysunek 1: Krzywa przeżywalności ogółem Kaplana-Meiera (grupa przeznaczona do leczenia)



Grupa pacjentów otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną wyróżniała się pod względem korzystnego wpływu leczenia na czas przeżycia ogółem w większości predefiniowanych podgrup (włącznie z kryterium płci, sprawności w skali Karnofsky'ego, regionu geograficznego, pierwotnej lokalizacji raka trzustki, stopnia zaawansowania w czasie diagnozy, obecności przerzutów do wątroby, występowania zrakowacenia otrzewnej, wcześniej przebytego zabiegu metodą Whipple'a, obecności stentu dróg żółciowych w chwili rozpoczęcia badania, stwierdzonych przerzutów do płuc oraz ilości ognisk przerzutowych). U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej, w grupach otrzymujących paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną oraz gemcytabinę, hazard względny (HR) wynosił 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). U pacjentów z prawidłowym poziomem markera nowotworowego CA 19-9 mierzonym na początku badania, hazard względny wynosił 1,7 (95% CI 0,692; 1,661).

Obserwowano statystycznie istotną poprawę czasu do progresji u pacjentów leczonych produktem paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z gemcytabiną, w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie gemcytabinę, z medianą zwiększenia PSF wynoszącą 1,8 miesiąca.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne z udziałem 1052 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stopnia IIIb/IV, nieleczonych dotąd chemioterapią. Celem badania było porównanie efektów stosowania paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w skojarzeniu z karboplatyną oraz paklitakselu w rozpuszczalniku w skojarzeniu z karboplatyną, jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Ponad 99% pacjentów miało sprawność stopnia 0 lub 1 w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group). Z badania wyłączono pacjentów ze stwierdzoną wcześniej neuropatią stopnia ≥ 2. lub poważnymi ryzykami medycznymi związanymi z jakimkolwiek głównym układem lub narządem. Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką podano pacjentom (N = 521) w postaci dożylnej infuzji trwającej ponad 30 minut w dawce 100 mg/m^2 pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu, bez wcześniejszego leczenia sterydami, oraz bez profilaktyki z wykorzystaniem czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. Natychmiast po zakończeniu podawania paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką podawano dożylnie karboplatynę w dawce AUC = 6 mg•min/mL wyłącznie w 1. dnia każdego 21-dniowego cyklu. Paklitaksel w rozpuszczalniku był podawany pacjentom (N = 531) w dawce 200 mg/m^2 pc. w postaci dożylnej infuzji w czasie 3 godzin ze standardową premedykacją, po czym natychmiast podawano dożylnie karboplatynę w dawce AUC = 6 mg•min/mL. Każdy z leków był podawany w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W obu grupach pacjentów leczenie stosowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia toksyczności na nieakceptowalnym poziomie. W obu grupach pacjenci otrzymali średnio 6 cykli leczenia (mediana).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był wskaźnik odpowiedzi ogółem, zdefiniowany jako procent pacjentów, u których uzyskano obiektywną, potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub częściową. Odpowiedź oceniano na podstawie niezależnej, zcentralizowanej, zaślepionej analizy radiologicznej z wykorzystaniem systemu RECIST (wersja 1.0). U pacjentów z grupy otrzymującej paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/karboplatynę całkowity odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy niż u pacjentów z grupy kontrolnej: 33% *vs* 25%, p = 0,005 (Tabela 10). Stwierdzono istotną różnicę we wskaźniku odpowiedzi ogółem na paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/karboplatynę w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z niedrobnokomórkowym, płaskokomórkowym rakiem płuc (N = 450, 41% *vs* 24%, p < 0,001), jednak ta różnica nie wpływała na zmianę PFS lub OS. Nie stwierdzono różnicy w ORR pomiędzy badanymi grupami u pacjentów z rakiem niepłaskokomórkowym (N = 602, 26% *vs* 25%, p = 0,808).

Tabela 10 Wskaźnik odpowiedzi ogółem w randomizowanym badaniu dotyczącym niedrobnokomórkowego raka płuc (populacja ITT)

Parametr skuteczności	**Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką (100 mg/m^2 pc./tydzień) + karboplatyna (N = 521)**	**Paklitaksel w rozpuszczalniku (200 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie) + karboplatyna (N = 531)**
Wskaźnik odpowiedzi ogółem (ocena niezależna)		
Potwierdzona odpowiedź całkowita lub częściowa, 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)	
Wartość P[a]	0,005	

CI = przedział ufności; $HR_{A/T}$ = współczynnik ryzyka dla paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/karboplatyny oraz paklitakselu w rozpuszczalniku/karboplatyna; p_A/p_T = stosunek współczynnika odpowiedzi dla paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/karboplatyny oraz paklitakselu w rozpuszczalniku/karboplatyna.

[a] Wartość P w oparciu o test chi-kwadrat.

Nie stwierdzono statystycznej różnicy w przeżyciu bez progresji pomiędzy dwiema leczonymi grupami (zgodnie z zaślepioną oceną radiologa) oraz przeżywalności ogółem, kolejna analiza

równoważności została przeprowadzona dla PFS i OS, z odgórnie założonym marginesem równoważności wynoszącym 15%. Kryterium równoważności zostało spełnione zarówno progresji dla PFS, jak i OS, z górną granica 95% przedziału ufności dla powiązanych współczynników ryzyka na poziomie mniejszym niż 1,176 (Tabela 11).

Tabela 11 Analiza równoważności (non-inferiority) w zakresie przeżycia bez progresji oraz przeżywalności ogółem w randomizowanym badaniu dotyczącym niedrobnokomórkowego raka płuc (populacja ITT)

Parametr skuteczności	**Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką (100 mg/m^2/tydzień) + karboplatyna (N = 521)**	**Paklitaksel w rozpuszczalniku (200 mg/m^2 co 3 tygodnie) + karboplatyna (N = 531)**
Przeżycie bez progresji[a] (ocena niezależna)		
Śmierć lub progresja, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediana czasu przeżycia bez progresji (95% CI) (miesiące)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
$HR_{A/T}$ (95% CI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Przeżywalność ogółem		
Liczba przypadków śmiertelnych, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediana OS (95% CI) (miesiące)	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 = przedział ufności; $HR_{A/T}$ = współczynnik ryzyka dla paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką/karboplatyny oraz paklitakselu w rozpuszczalniku/karboplatyna; p_A/p_T = stosunek współczynnika odpowiedzi dla produktu Paxfydos/karboplatyny oraz paklitakselu w rozpuszczalniku/karboplatyna.
[a] Uwzględniając zalecenia metodyczne EMA dla analizy PFS jako punktu końcowego, brakujące obserwacje lub rozpoczęcie kolejnego leczenia nie podlegały cenzorowaniu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

W badaniu ABI-007-PST-001, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby mającym na celu ustalenie dawki, oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję i wstępną skuteczność stosowania paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką raz na tydzień u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi wzięło udział ogółem 106 pacjentów w wieku od ≥ 6 miesięcy do ≤ 24 lat.

W fazie I badania, obejmującej ogółem 64 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat określono maksymalną tolerowaną dawkę (MTD), która wynosiła 240 mg/m^2 przy podawaniu w formie wlewu dożylnego przez 30 minut w dniu 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu.

W fazie II do badania włączono ogółem 42 pacjentów przy zastosowaniu dwuetapowego schematu minimax Simona, w wieku od 6 miesięcy do 24 lat, z nawracającym lub opornym mięsakiem Ewinga, nerwiakiem zarodkowym lub mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym w celu oceny aktywności przeciwnowotworowej ocenianej na podstawie ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR). Z 42 pacjentów: 1 pacjent był w wieku < 2 lat, 27 pacjentów było w wieku ≥ 2 do < 12, 12 było w wieku od ≥12 do < 18 lat i 2 dorosłych pacjentów było w wieku od ≥ 18 do 24 lat.

Pacjenci byli leczeni przez medianę 2 cyklów przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki. Z 41 pacjentów kwalifikujących się do oceny skuteczności na etapie 1, u jednego z pacjentów z grupy z mięśniakomięsakiem prążkowokomórkowym (N = 14) wystąpiła potwierdzona odpowiedź częściowa (PR) dająca wynik ORR wynoszący 7,1% (95% CI; 0,2 33,9). Nie zaobserwowano potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR) lub PR w grupie z mięsakiem Ewinga (N = 13) ani w grupie z nerwiakiem zarodkowym (N = 14). Żadna z grup w ramach badania nie przeszła do etapu 2, ponieważ nie został spełniony wymóg wystąpienia potwierdzonej odpowiedzi u≥ 2 pacjentów.

Mediana przeżywalności ogółem, obejmująca roczny okres obserwacji kontrolnej, wyniosła 32,1 tygodni (95% CI; 21,4; 72,9), 32,0 tygodnie (95% CI nie ustalono) i 19,6 tygodnia (95% CI; 4, 25,7) odpowiednio dla grupy z mięsakiem Ewinga, nerwiakiem zarodkowym i mięśniakomięsakiem prążkowokomórkowym.

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką u pacjentów pediatrycznych był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Paxfydos u osób dorosłych (patrz punkt 4.8). Na podstawie tych wyników stwierdzono, że paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką podawany w monoterapii nie charakteryzuje się istotną aktywnością kliniczną ani korzyściami w zakresie przeżycia, które uzasadniałyby prowadzenie dalszych badań u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach klinicznych określona została farmakokinetyka całkowitego paklitakselu po 30- i 180-minutowej infuzji paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w dawce od 80 do 375 mg/m^2. Ekspozycja na paklitaksel (AUC) wzrastała liniowo od 2 653 do 16 736 ng godz./mL po podaniu od 80 do 300 mg/m^2.

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, w którym podawano paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką dożylnie w dawce 260 mg/m^2 przez 30 minut i porównano wyniki z grupą pacjentów otrzymujących iniekcje 175 mg/m^2 paklitakselu w rozpuszczalniku podawane przez okres 3 godzin. W oparciu o farmakokinetyczną analizę niekompartmentową, osoczowy klirens paklitakselu podanego w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką był większy (43%), niż w przypadku iniekcji paklitakselu w rozpuszczalniku; większa była też objętość dystrybucji (53%). Nie stwierdzono różnic w okresach półtrwania w końcowej fazie eliminacji.

W badaniu z podaniem dawki wielokrotnej, przeprowadzonym na grupie 12 pacjentów otrzymujących dożylnie paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w dawce 260 mg/m^2, zmienność wartości AUC u pojedynczych pacjentów wynosiła 19% (zakres 3,21% - 37,70%). Nie było dowodów na kumulację paklitakselu po wielokrotnych cyklach leczenia.

Dystrybucja

Po podaniu paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką pacjentom z guzami litymi, paklitaksel wykazuje równomierną dystrybucję w komórkach krwi i w osoczu, oraz wiąże się silnie z białkami osocza (94%).

Wiązanie paklitakselu z białkami po podaniu paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką zostało oszacowane na podstawie ultrafiltracji w porównawczym badaniu wewnątrzosobniczym. Frakcja niezwiązanego paklitakselu była znacznie większa po podawaniu paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką (6,2%), niż po podawaniu paklitakselu w rozpuszczalniku (2,3%). Skutkowało to znacząco większą ekspozycją na niezwiązany paklitaksel po stosowaniu paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką, w porównaniu do paklitakselu w rozpuszczalniku, chociaż ekspozycja całkowita w obu przypadkach była porównywalna. Jest to prawdopodobnie związane z faktem, że paklitaksel nie zostaje związany w micelach z substancji Cremophor EL, co ma miejsce po podaniu paklitakselu w rozpuszczalniku. W oparciu o dane literaturowe, badania *in vitro* wiązania z białkami osocza ludzkiego (z zastosowaniem paklitakselu w stężeniach od 0,1 do 50 µg/mL) wskazują, że obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu czy difenhydraminy nie wpływa na zdolność wiązania paklitakselu z białkami.

W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną, łączna objętość dystrybucji wynosi około 1741 L; duża objętość dystrybucji wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową paklitakselu i (lub) wiązanie się paklitakselu z tkankami.

Metabolizm i eliminacja

W oparciu o dane literaturowe, badania *in vitro* na mikrosomach z wątroby ludzkiej i skrawkach tkankowych wykazano, że paklitaksel metabolizowany jest głównie do 6α-hydroksypaklitakselu. Wykryto też dwa metabolity w mniejszych stężeniach: 3'-*p*-hydroksypaklitaksel i 6α-3'-*p*-dihydroksypaklitaksel. Tworzenie tych hydroksylowanych metabolitów jest katalizowane odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 oraz zarówno przez CYP2C8, jak i CYP3A4.

U pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, po 30-minutowym wlewie paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką w dawce 260 mg/m^2, średnie skumulowane wydalanie z moczem niezmienionej substancji czynnej wynosiło 4% całkowitej dawki podanej, z mniej niż 1% jako metabolity (6α-hydroksypaklitaksel i 3'-*p*-hydroksypaklitaksel), co wskazuje na znaczący klirens pozanerkowy. Paklitaksel jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego i wydzielania z żółcią.

W zakresie dawek klinicznych od 80 do 300 mg/m^2, średni klirens osoczowy paklitakselu wynosił od 13 do 30 L/godz./m^2, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił od 13 do 27 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę populacyjną produkt paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką badano u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi. Analizą objęci byli pacjenci z prawidłową czynnością wątroby (n = 130) i z istniejącym wcześniej łagodnym (n = 8), umiarkowanym (n = 7) lub ciężkim (n = 5) zaburzeniem czynności wątroby (według kryteriów NCI-ODWG; ang. National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group). Wyniki wskazują, że łagodne zaburzenie czynności wątroby (bilirubina całkowita > 1 do ≤ 1,5 x górna granica normy) nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę paklitakselu. U pacjentów z umiarkowanym (bilirubina całkowita > 1,5 do ≤ 3 x górna granica normy) lub ciężkim (bilirubina całkowita > 3 do ≤ 5 x górna granica normy) zaburzeniem czynności wątroby występuje zmniejszenie maksymalnej szybkości eliminacji paklitakselu o 22% do 26% oraz około 20% zwiększenie średniej wartości AUC dla paklitakselu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Zaburzenie czynności wątroby nie ma wpływu na średnie maksymalne stężenie (C_{max}) paklitakselu. Ponadto eliminacja paklitakselu wykazuje ujemną korelację z bilirubiną całkowitą oraz dodatnią korelacją z albuminą w surowicy.

Modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne wskazuje na brak korelacji pomiędzy czynnością wątroby (określaną na podstawie wyjściowej wartości albuminy lub bilirubiny całkowitej) a neutropenią, po korekcie na ekspozycję na paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką.

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych w odniesieniu do pacjentów z bilirubiną całkowitą > 5 x górna granica normy ani pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obejmowała pacjentów z prawidłową czynnością nerek (n = 65) oraz z istniejącym wcześniej łagodnym (n = 61), umiarkowanym (n = 23) lub ciężkim (n = l) zaburzeniem czynności nerek (według wersji wstępnej wytycznych kryteriów FDA z 2010 r.). Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 do < 90 mL/minutę) nie ma istotnego wpływu na maksymalną szybkość eliminacji oraz systemową ekspozycję (AUC i C_{max}) na paklitaksel. Brak wystarczających danych farmakokinetycznych w odniesieniu do pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek; nie ma dostępnych danych w odniesieniu do pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyczna paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu

z albuminą ludzką obejmowała pacjentów w wieku od 24 do 85 lat i wykazała, że wiek nie wpływa istotnie na maksymalną szybkość eliminacji oraz systemową ekspozycję (AUC i C_{max}) na paklitaksel.

Modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne wykorzystujące dane pochodzące od 125 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazało, że pacjenci w wieku 65 lat i powyżej mogą być bardziej narażeni na wystąpienie neutropenii podczas pierwszego cyklu leczenia, jednak wiek nie wpływa na osoczową ekspozycję na paklitaksel.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę paklitakselu po 30 minutach podawania dożylnego w dawce na poziomie od 120 mg/m^2 do 270 mg/m^2 określono w grupie 64 pacjentów (od 2 do ≤18 lat) w badaniu fazy I i fazy I/II u pacjentów z nawracającymi lub opornymi na leczenie pediatrycznymi guzami litymi. Po zwiększeniu dawki ze 120 na 270 mg/m^2 średnia wartość $AUC_{(0\text{-}inf)}$ i C_{max} paklitakselu mieściła się w zakresie odpowiednio od 8867 do 14 361 ng*h/mL i od 3488 do 8078 ng/mL.

Wartości najwyższej ekspozycji na lek przy znormalizowanej dawce były porównywalne w badanych zakresach dawek; jednak wartości całkowitej ekspozycji na lek przy znormalizowanej dawce były porównywalne tylko w przedziale od 120 mg/m^2 do 240 mg/m^2; z mniejszą wartością AUC_{∞} przy znormalizowanej dawce na poziomie 270 mg/m^2. Przy MTD wynoszącej 240 mg/m^2 średni poziom Cl wynosił 19,1 L/h, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 13,5 godziny.

U dzieci i młodzieży ekspozycja na paklitaksel wzrastała wraz z wyższą dawką, a tygodniowa ekspozycja na lek była wyższa niż u osób dorosłych.

Inne czynniki wewnętrzne

Populacyjne analizy farmakokinetyczne paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką wykazują, że płeć, rasa (azjatycka w porównaniu do białej) oraz rodzaj litego guza nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję systemową (AUC i C_{max}) na paklitaksel. AUC dla paklitakselu u pacjentów o masie ciała równej 50 kg było niższe o około 25% w porównaniu do pacjentów o masie ciała równej 75 kg. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niepewne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjał rakotwórczy paklitakselu nie był przedmiotem badań. Jednakże na podstawie danych literaturowych wydaje się, że paklitaksel w dawkach klinicznych może być potencjalnie czynnikiem rakotwórczym i genotoksycznym, ze względu na jego farmakodynamiczny mechanizm działania. Wykazano, że paklitaksel działa klastogennie *in vitro* (aberracje chromosomalne w ludzkich limfocytach) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy). Wykazano, że paklitaksel działa genotoksyczne *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy), ale nie indukuje mutagenności w teście Amesa, ani w teście mutacji genu fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (CHO/HGPRT) na jajnikach chińskiego chomika.

Stosowanie paklitakselu w dawkach mniejszych od dawki leczniczej dla ludzi wiązano z obniżeniem płodności w przypadku podawania przed oraz w trakcie parzenia u samców i samic szczurów, i toksycznością dla płodu u szczurów. Badania produktu paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą ludzką na zwierzętach przy klinicznie istotnym poziomie ekspozycji na lek wykazują jego nieodwracalny wpływ toksyczny na męskie organy rozrodcze.

Paklitaksel i (lub) jego metabolity były wydzielane do mleka szczurów w okresie laktacji. Po podaniu dożylnym znakowanego izotopowo paklitakselu szczurom w 9. lub 10. dniu po porodzie, stężenia promieniotwórczości w mleku były wyższe niż w osoczu i zmniejszały się równolegle do stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka, roztwór (zawierająca sodu chlorek, sodu kaprylan oraz N-acetylotryptofan).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

2 lata

Trwałość odtworzonej dyspersji we fiolce

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość dyspersji przez 24 godziny w temp. 2°C-8°C w opakowaniu zewnętrznym, przy ochronie przed światłem. Następnie można przechowywać roztwór w worku infuzyjnym przez 4 godziny w temperaturze 25°C.

Trwałość odtworzonej dyspersji w worku do infuzji

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość dyspersji przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, przy ochronie przed światłem, a następnie przez 4 godziny w temperaturze 25°C.

Jednak z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda odtwarzania i napełniania worków do infuzji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast po odtworzeniu i napełnieniu worków do infuzji.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, obowiązkiem użytkownika jest przestrzeganie czasów i warunków przechowywania dyspersji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem. Chłodzenie lub zamrożenie nie wpływają niekorzystnie na trwałość produktu. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Dyspersja po odtworzeniu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 50 ml (szkło typu 1) z korkiem o wielkości 20 mm (guma bromobutylowa) i wieczkiem o wielkości 20 mm (aluminium), z zamknięciem typu „flip off", zawierająca 100 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą.

Fiolki mogą być wyposażone w plastikową osłonę (sleeving). Osłona nie ma kontaktu z lekiem i zapewnia dodatkową ochronę podczas transportu, co zwiększa bezpieczeństwo personelu medycznego i farmaceutycznego.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ostrzeżenia dotyczące przygotowania i podawania leku
Paklitaksel jest cytotoksycznym, przeciwnowotworowym produktem leczniczym i podobnie jak w przypadku innych substancji potencjalnie toksycznych, z lekiem Paxfydos należy postępować z ostrożnością. Zalecane jest stosowanie rękawiczek, okularów ochronnych oraz odzieży ochronnej. Jeśli dojdzie do kontaktu dyspersji ze skórą, należy natychmiast dokładnie przemyć skórę wodą z mydłem. Jeśli dojdzie do jej kontaktu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Produkt leczniczy Paxfydos powinien być przygotowywany i podawany wyłącznie przez personel odpowiednio przeszkolony w postępowaniu z substancjami cytotoksycznymi.
Pracownice w ciąży nie powinny pracować z lekiem Paxfydos.

W związku z możliwością wynaczynienia, zaleca się dokładną obserwację miejsca infuzji w kierunku możliwego wydostawania się produktu leczniczego poza naczynie podczas podawania. Ograniczenie zgodnie z zaleceniem czasu infuzji produktu Paxfydos do 30 minut, obniża prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z infuzją.

Odtwarzanie i podawanie leku

Lek Paxfydos dostarczany jest w postaci jałowego liofilizowanego proszku, który należy odtworzyć przed użyciem. Po odtworzeniu dyspersja zawiera 5 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą w każdym mililitrze.

Jałową strzykawką powoli (przez okres co najmniej 1 minuty) wstrzyknąć do fiolki leku Paxfydos 20 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Roztwór należy kierować na wewnętrzną ściankę fiolki. Nie należy wstrzykiwać roztworu bezpośrednio na proszek, gdyż powoduje to pienienie się.

Po dodaniu roztworu fiolkę należy odstawić na okres co najmniej 5 minut, co pozwala na właściwe zwilżenie proszku. Następnie wolno i delikatnie mieszać zawartość ruchem obrotowym i (lub) odwracając fiolkę do góry dnem, przez co najmniej 2 minuty, do momentu całkowitego odtworzenia dyspersji proszku. Należy unikać wytworzenia piany. Jeśli wytworzy się piana lub bryłki, dyspersję należy odstawić na co najmniej 15 minut do czasu opadnięcia piany.

Dyspersja po odtworzeniu powinna być mleczna i jednorodna, bez widocznego osadu. Może nastąpić nieznaczne osiadanie odtworzonej dyspersji. Jeśli pojawi się strąt lub osad, fiolkę należy ponownie ostrożnie odwrócić do góry dnem, aby zapewnić całkowite odtworzenie dyspersji.

Dyspersję znajdującą się w fiolce należy dokładnie sprawdzić na obecność cząstek stałych. Nie należy podawać dyspersji, jeżeli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

Należy obliczyć dokładną objętość dyspersji o stężeniu 5 mg/ml wymaganą do podania pacjentowi i przenieść strzykawką odpowiednią ilość odtworzonej dyspersji produktu Paxfydos do pustego, jałowego worka do infuzji dożylnych (z PCW lub z innego materiału).

Wykorzystanie do przygotowania lub podawania produktu Paxfydos przyrządów medycznych, w których jako lubrykant stosuje się olej silikonowy (tj. strzykawek oraz worków do infuzji dożylnych), może prowadzić do tworzenia się strątów białkowych. Produkt Paxfydos należy podawać poprzez zestaw do infuzji zawierający filtr 15 µm, aby uniknąć podania opisanych strątów. Wykorzystanie filtra 15 µm zapewnia usunięcie strątów, nie zmieniając jednocześnie fizycznych lub chemicznych właściwości produktu przygotowanego do użycia.

Stosowanie filtrów o porach mniejszych niż 15 µm może prowadzić do zatkania filtra.

Do przygotowywania i infuzji leku Paxfydos nie są wymagane specjalistyczne pojemniki ani zestawy do podawania dożylnego niezawierające ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP).

Po podaniu zaleca się przepłukać linię dożylną 9 mg/ml (0,9%) roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań, aby zapewnić całkowite podanie dawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO