

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Naveruclif 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní disperzi (prášek pro infuzní roztok).
Rekonstituovaná disperze má pH 6–7,5 a osmolalitu 300–380 mosm/kg.
Bílý až žlutý prášek nebo lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Naveruclif v monoterapii je indikován k léčbě metastazujícího karcinomu prsu u dospělých pacientů, u kterých selhala první linie léčby metastazujícího onemocnění, a pro pacienty, pro něž není standardní léčba obsahující antracykliny indikována (viz bod 4.4).

Naveruclif v kombinaci s gemcitabinem je indikován jako lék první linie k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu.

Naveruclif v kombinaci s karboplatinou je indikován jako lék první linie k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, kteří nejsou kandidáty na potenciálně kurativní chirurgický zákrok a/nebo radiační terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Naveruclif smí být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa na pracovištích, která se specializují na podávání cytostatických přípravků. Nemá nahrazovat jiné formy paklitaxelu a ani jimi nemá být nahrazován.

Dávkování

Karcinom prsu

Doporučená dávka přípravku Naveruclif je 260 mg/m² podávaná nitrožilně po dobu 30 minut každé 3 týdny.

Úpravy dávkování během léčby karcinomu prsu

Pacientům, u nichž se rozvine závažná neutropenie (počet neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu týdne nebo déle) nebo závažná sensorická neuropatie během léčby přípravkem Naveruclif, by mělo být dávkování v dalších cyklech sníženo na 220 mg/m². Po opětovném výskytu závažné neutropenie nebo závažné sensorické neuropatie má být provedeno další snížení dávky na 180 mg/m². Naveruclif nesmí být podáván, dokud se počet neutrofilů nezvýší na > 1 500 buněk/mm³. U sensorické neuropatie 3. stupně je třeba pozastavit léčbu až do návratu na stupeň 1 nebo 2 a ve všech dalších cyklech pokračovat v podávání snížené dávky.

Adenokarcinom pankreatu

Doporučená dávka přípravku Naveruclif v kombinaci s gemcitabinem je 125 mg/m² podávaná nitrožilně po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Doporučená dávka souběžně podávaného gemcitabinu je 1 000 mg/m² podávaná nitrožilně po dobu 30 minut ihned po ukončení podávání přípravku Naveruclif 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Úpravy dávky v průběhu léčby adenokarcinomem pankreatu

Tabulka 1: Úrovně snížení dávky u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

Hladina dávky	Dávka přípravku Naveruclif (mg/m ²)	Dávka gemcitabinu (mg/m ²)
Celá dávka	125	1 000
1. úroveň snížení dávky	100	800
2. úroveň snížení dávky	75	600
Pokud je nutné další snížení dávky	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu

Tabulka 2: Úpravy dávkování při neutropenii a/nebo trombocytopenii na začátku cyklu nebo v průběhu cyklu u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

Den cyklu	Počet ANC (buňky/mm ³)		Počet trombocytů (buňky/mm ³)	Dávka přípravku Naveruclif	Dávka gemcitabinu
1. den	< 1 500	NEBO	< 100 000	Odložte podávání do obnovení počtu buněk	
8. den	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Snižte dávky o 1 úroveň	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud byly dávky 8. den podány beze změny:					
15. den	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Podejte dávku stejné úrovně, jako byla podána 8. den, a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 8. den	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud byly dávky podané 8. den snižené:					
15. den	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vraťte se k úrovni dávek z 1. dne a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Podejte stejné dávky jako 8. den	
	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Podejte dávku stejné úrovně, jako byla podána 8. den, a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 8. den	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud dávky nebyly 8. den podány:					
15. den	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vraťte se k úrovni dávek z 1. dne a následně podejte leukocytární růstové faktory	

Den cyklu	Počet ANC (buňky/mm ³)		Počet trombocytů (buňky/mm ³)	Dávka přípravku Naveruclif	Dávka gemcitabinu
				NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 1. den	
	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Snižte dávky o 1 úroveň a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 2 úrovně oproti dávkám z 1. dne	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	

Zkratky: ANC - absolutní počet neutrofilních granulocytů (ANC = Absolute Neutrophil Count); WBC - leukocyty (WBC = white blood cells)

Tabulka 3: Úpravy dávkování z důvodu dalších nežádoucích účinků u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

Nežádoucí účinek	Dávka přípravku Naveruclif	Dávka gemcitabinu
Febrilní neutropenie: Stupeň 3 nebo 4	Pozastavte podávání dávek, dokud neustoupí horečka a ANC nebude ≥ 1 500; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	
Periferní neuropatie: Stupeň 3 nebo 4	Nepodávejte dávku, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	Podejte stejnou dávku
Kožní toxicita: Stupeň 2 nebo 3	Snižte dávku na nejbližší nižší úroveň dávek ^a ; pokud nežádoucí účinek přetrvává, ukončete léčbu	
Gastrointestinální toxicita: Mukositida 3. stupně nebo průjem 3. stupně	Nepodávejte dávky, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	

a. Úrovně snížení dávek viz tabulka 1

Nemalobuněčný karcinom plic:

Doporučená dávka přípravku Naveruclif je 100 mg/m² podávaná nitrožilní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka karboplatiny je AUC = 6 mg•min/ml pouze 1. den každého 21denního cyklu, přičemž s aplikací se začíná ihned po ukončení podání přípravku Naveruclif.

Úpravy dávkování během léčby nemalobuněčného karcinomu plic:

Naveruclif se nemá podávat 1. den cyklu, dokud absolutní počet neutrofilů nedosáhne hodnoty ≥ 1 500 buněk/mm³ a počet trombocytů ≥ 100 000 buněk/mm³. Pro každou následující týdenní dávku přípravku Naveruclif musí mít pacienti absolutní počet neutrofilů ≥ 500 buněk/mm³ a počet trombocytů > 50 000 buněk/mm³, jinak je nutné podání dávky pozastavit, dokud se počty těchto krevních elementů nezvýší. Po zvýšení počtu těchto krevních elementů pokračujte v podávání následující týden podle kritérií uvedených v tabulce 4. Snižte následující dávku, pouze pokud jsou splněna kritéria uvedená v tabulce 4.

Tabulka 4: Snížení dávky z důvodu hematologické toxicity u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

Hematologická toxicita	Výskyt	Dávka přípravku Naveruclif ¹ (mg/m ²)	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
FMinimální ANC < 500/mm ³ s neutropenickou horečkou > 38 °C NEBO Odložení dalšího cyklu kvůli perzistentní neutropenii ² (minimální ANC < 1 500/mm ³) NEBO Minimální ANC < 500/mm ³ po dobu > 1 týden	První	75	4,5
	Druhý	50	3,0
	Třetí	Ukončete léčbu	
Minimální počet trombocytů < 50 000/mm ³	První	75	4,5
	Druhý	Ukončete léčbu	

¹1. den 21denního cyklu snižte současně dávku přípravku Naveruclif a karboplatiny. 8. nebo 15. den 21denního cyklu snižte dávku přípravku Naveruclif; dávku karboplatiny snižte v následujícím cyklu.

²Maximálně za 7 dnů po plánované dávce 1. den následujícího cyklu.

Při kožní toxicitě 2. nebo 3. stupně, průjmu 3. stupně nebo mukosiditě 3. stupně je třeba přerušit léčbu, dokud se toxicita nezlepší na stupeň ≤ 1, potom znovu zahajte léčbu podle pokynů uvedených v tabulce 5. U periferní neuropatie ≥ 3. stupně je třeba pozastavit léčbu až do návratu na stupeň ≤ 1. V léčbě je možné pokračovat na další snížené hladině dávek v následujících cyklech podle pokynů uvedených v tabulce 5. U jakékoli jiné nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně je třeba přerušit léčbu, dokud se toxicita nezlepší na stupeň ≤ 2, potom zahajte léčbu podle pokynů uvedených v tabulce 5.

Tabulka 5: Snížení dávky z důvodu nehematologické toxicity u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

Nehematologická toxicita	Výskyt	Dávka přípravku Naveruclif ¹ (mg/m ²)	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Kožní toxicita 2. nebo 3. stupně Průjem 3. stupně Mukositida 3. stupně Periferní neuropatie ≥ 3. stupně Jakákoli jiná nehematologická toxicita 3. nebo 4. stupně	První	75	4,5
	Druhý	50	3,0
	Třetí	Ukončete léčbu	
Kožní toxicita, průjem nebo mukositida 4. stupně	První	Ukončete léčbu	

¹1. den 21denního cyklu snižte současně dávku přípravku Naveruclif a karboplatiny. 8. nebo 15. den 21denního cyklu snižte dávku přípravku Naveruclif; dávku karboplatiny snižte v následujícím cyklu.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x horní hranice normy [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ 10 x ULN) není nutná žádná úprava dávkování, bez ohledu na indikaci. Provádějte léčbu stejnými dávkami jako u pacientů s normální funkcí jater.

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu a rovněž u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) se doporučuje snížit dávku o 20 %. Sníženou dávku lze zvýšit na dávku pro pacienty s normální funkcí jater, pokud pacient toleruje léčbu po dobu alespoň dvou cyklů (viz body 4.4 a 5.2).

Pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří mají středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater, nejsou dostupné dostatečné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pro pacienty s celkovým bilirubinem $> 5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> 10 \times \text{ULN}$ nejsou dostupné dostatečné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování, bez ohledu na indikaci (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Úprava počáteční dávky přípravku Naveruclif není nutná u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 30 až < 90 ml/min). Nejsou dostupné dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávkování přípravku Naveruclif u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo konečným stadiem renálního selhání (odhadovaná clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 5.2).

Starší osoby

Pro pacienty starší 65 let není doporučeno žádné další snížení dávkování kromě toho, které platí pro všechny pacienty.

Z 229 pacientů v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě karcinomu prsu, bylo 13 % ve věku nejméně 65 let a < 2 % bylo ve věku 75 let a více. U pacientů starších 65 let, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, se nevyskytovaly žádné výrazně častější toxické účinky. Nicméně, následující analýza provedená u 981 pacientů, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu, z nichž 15 % bylo ve věku ≥ 65 let a 2 % byla ve věku ≥ 75 let, prokázala vyšší incidenci epistaxe, průjmu, dehydratace, únavy a periferních otoků u pacientů ve věku ≥ 65 let.

Ze 421 pacientů s adenokarcinomem pankreatu v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem, bylo 41 % ve věku 65 let a více a 10 % ve věku 75 let a více. U pacientů ve věku 75 let a starších, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a gemcitabin, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby (viz bod 4.4). Pacienti s adenokarcinomem pankreatu ve věku 75 let a starší mají být před zvážením léčby důkladně vyšetřeni (viz bod 4.4).

Z 514 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic v randomizované studii, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s karboplatinou, bylo 31 % ve věku 65 let a více a 3,5 % ve věku 75 let a více. Příhody myelosuprese, příhody periferní neuropatie a artralgie byly častější u pacientů ve věku 65 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let. Existují omezené zkušenosti s použitím nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / karboplatiny u pacientů ve věku 75 let a více.

Farmakokinetické/farmakodynamické modely s využitím údajů od 125 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačují, že pacienti ve věku ≥ 65 let mohou být náchylnější k rozvoji neutropenie během prvního léčebného cyklu.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do méně než 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Použití nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu pro indikaci metastazujícího karcinomu prsu, adenokarcinomu pankreatu nebo nemalobuněčného karcinomu plic u pediatriké populace není relevantní.

Způsob podání

Naveruclif je určen pro intravenózní podání. Podávejte rekonstituovanou disperzi přípravku Naveruclif nitrožilně pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem. Po podání se doporučuje propláchnout nitrožilní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Laktace (viz bod 4.6).

Pacienti, kteří mají před léčbou počet neutrofilů $< 1\,500$ buněk/mm³.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Naveruclif obsahuje paklitaxel ve formě nanočástic vázaných na albumin. Může mít podstatně odlišné farmakologické vlastnosti v porovnání s dalšími přípravky, které obsahují paklitaxel (viz bod 5.1 a 5.2). Nemá nahrazovat jiné formy paklitaxelu a ani jimi nemá být nahrazován.

Hypersenzitivita

Vzácně byl hlášen výskyt těžkých hypersenzitivních reakcí, včetně velmi vzácných anafylaktických reakcí s fatálním průběhem. Jestliže se objeví hypersenzitivní reakce, je nutné neprodleně přerušit podávání přípravku, zahájit symptomatickou léčbu a paklitaxel nesmí být pacientovi znovu podán.

Hematologie

Při léčbě nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu často dochází k útlumu krvetvorby v kostní dřeni (především k neutropenii). Neutropenie je závislá na dávce a je jí omezena. Během léčby přípravkem Naveruclif je nutné často provádět kontrolu krevního obrazu. Další cyklus podávání přípravku Naveruclif nelze zahájit, dokud se neutrofilní leukocyty neobnoví na $> 1\,500$ buněk/mm³ a trombocyty na $> 100\,000$ buněk/mm³ (viz bod 4.2).

Neuropatie

Při léčbě nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu se často vyskytuje senzorická neuropatie, ale výskyt závažných symptomů je méně častý. Výskyt senzorické neuropatie 1. nebo 2. stupně obvykle nevyžaduje snížení dávkování. Jestliže se při podávání přípravku Naveruclif v monoterapii vyvine neuropatie 3. stupně, je nutné léčbu pozastavit, dokud se nezlepší na stupeň 1 až 2; a pro všechny následné cykly se dále doporučuje pokračovat sníženou dávkou přípravku Naveruclif (viz bod 4.2). Jestliže se vyvine neuropatie 3. nebo vyššího stupně při podávání kombinace přípravku Naveruclif a gemcitabinu, pozastavte podávání přípravku Naveruclif; pokračujte v léčbě gemcitabinem ve stejné dávce. Když periferní neuropatie dosáhne stupně 0 nebo 1, pokračujte v podávání přípravku Naveruclif ve snížené dávce (viz bod 4.2). Jestliže se vyvine periferní neuropatie 3. nebo vyššího stupně při podávání kombinace přípravku Naveruclif a karboplatiny, je nutné léčbu pozastavit, dokud se periferní neuropatie nezlepší na stupeň 0 nebo 1, a ve všech následných cyklech se pokračuje sníženou dávkou přípravku Naveruclif a karboplatiny (viz bod 4.2).

Sepse

Sepse byla hlášena u 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem. Komplikace související se základním onemocněním karcinomem pankreatu, zejména obstrukce žlučovýchodů nebo přítomnost biliárního stentu, byly identifikovány jako významně se podílející faktory. Jestliže pacient dostane horečku (bez ohledu na počet neutrofilů), zahajte léčbu širokospektrými antibiotiky. Při febrilní neutropenii pozastavte podávání přípravku Naveruclif a gemcitabinu, dokud

horečka neustoupí a absolutní počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500$ buněk/mm³, poté pokračujte v podávání snížených dávek (viz bod 4.2).

Pneumonitida

Pneumonitida se objevila u 1 % pacientů, kde byly nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávány v monoterapii, a u 4 % pacientů, kde byly nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu použity v kombinaci s gemcitabinem. Pečlivě sledujte u všech pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Po vyloučení infekční etiologie a po stanovení diagnózy pneumonitidy natrvalo ukončete léčbu přípravkem Naveruclif a gemcitabinem a ihned zahajte vhodnou léčbu a učiňte podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že toxicita paklitaxelu může být zvýšena při poruše funkce jater, u pacientů s poruchou funkce jater je třeba opatrnosti při podávání přípravku Naveruclif. Pacienti s poruchou funkce jater mohou být vystaveni zvýšenému riziku toxicity, zvláště z důvodu myelosuprese; tito pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyvine těžká myelosuprese.

Přípravek Naveruclif se nedoporučuje u pacientů s celkovým bilirubinem $> 5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> 10 \times \text{ULN}$. Kromě toho se přípravek Naveruclif nedoporučuje u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří mají středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ nebo AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (viz bod 5.2).

Kardiotoxicita

U jedinců, kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, byly zaznamenány vzácné případy kongestivního srdečního selhání a dysfunkce levé komory. Většina těchto jedinců byla předtím vystavena léčivým přípravkům s kardiotoxickým účinkem, jako např. antracyklinům, nebo měla v anamnéze srdeční onemocnění. Lékaři mají pečlivě sledovat pacienty v léčbě přípravkem Naveruclif z důvodu možného výskytu srdeční příhody.

Metastázy v CNS

Nebyla zjištěna účinnost a bezpečnost nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u pacientů s metastázami v centrální nervové soustavě (CNS). Systémová chemoterapie se obecně příliš neuplatňuje v léčbě metastáz v CNS.

Gastrointestinální symptomy

Jestliže se po podání přípravku Naveruclif dostaví nauzea, zvracení nebo průjem, lze podávat běžně užívaná antiemetika a obstipancia.

Poruchy oka

U pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byl hlášen cystoidní makulární edém (CME). Pacienti s poruchami zraku mají neprodleně podstoupit kompletní oftalmologické vyšetření. Pokud je diagnostikován CME, má být léčba přípravkem Naveruclif ukončena a zahájena příslušná léčba (viz bod 4.8).

Pacienti ve věku 75 let a starší

U pacientů ve věku 75 let a starších nebyly prokázány žádné výhody kombinované léčby nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a gemcitabinu ve srovnání s monoterapií gemcitabinem. U velmi starých osob (≥ 75 let), kterým byly podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a gemcitabin, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly hematologickou toxicitu, periferní neuropatii, sníženou chuť k jídlu a dehydrataci. Pacienti s adenokarcinomem pankreatu ve věku 75 let a více mají být důkladně vyšetřeni z hlediska své schopnosti tolerovat přípravek Naveruclif v kombinaci s gemcitabinem, se zvláštním ohledem na stav výkonnosti, další choroby a zvýšené riziko infekcí (viz bod 4.2 a 4.8).

Jiné

Ačkoliv jsou k dispozici pouze omezené údaje, nebyl u pacientů s adenokarcinomem pankreatu s normálními hladinami CA 19-9 před zahájením léčby nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a gemcitabinem prokázán jasný prospěch ve smyslu prodlouženého celkového přežití (viz bod 5.1).

Erlotinib nemá být podáván v kombinaci s přípravkem Naveruclif a gemcitabinem (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450 (viz bod 5.2). Vzhledem k absenci farmakokinetických studií lékových interakcí je proto třeba dbát zvýšené opatrnosti při podávání paklitaxelu současně s přípravky, o nichž je známo, že inhibují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), protože toxicita paklitaxelu může být zvýšena vyšší expozicí paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s přípravky, o kterých je známo, že indukují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) není doporučeno, protože účinnost může být snížena z důvodu nižší expozice paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabin nemají společnou metabolickou dráhu. Clearance paklitaxelu primárně určuje metabolismus řízený CYP2C8 a CYP3A4, následovaný exkrecí žlučí, zatímco gemcitabin se inaktivuje cytidin-deaminázou, po níž následuje exkrece močí. Farmakokinetické interakce mezi přípravkem Naveruclif a gemcitabinem nebyly u lidí hodnoceny.

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byla provedena farmakokinetická studie s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou. Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce mezi nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou.

Naveruclif je indikován v monoterapii pro léčbu karcinomu prsu, v kombinaci s gemcitabinem pro léčbu adenokarcinomu pankreatu nebo v kombinaci s karboplatinou pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic (viz bod 4.1).

Naveruclif nemá být používán v kombinaci s dalšími protirakovinovými přípravky.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Naveruclif a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Mužům léčeným přípravkem Naveruclif se doporučuje, aby používali účinnou antikoncepci a nepočali dítě během léčby, a ne dříve než šest měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

O užívání paklitaxelu v těhotenství u žen existují jen velmi omezené údaje. Existuje podezření, že paklitaxel podávaný během těhotenství způsobuje těžké vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby přípravkem Naveruclif podstoupit těhotenský test. Naveruclif nesmí být užíván v těhotenství a ženami ve fertilním věku, které nepoužívají účinné antikoncepční metody, s výjimkou případů, kdy klinický stav matky vyžaduje léčbu paklitaxelem.

Kojení

Paklitaxel a/nebo jeho metabolity se vylučují do mléka laktujících potkaních samic (viz bod 5.3). Není známo, zda se paklitaxel vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích účinků u kojenečků je podávání přípravku Naveruclif v období kojení kontraindikováno. Kojení musí být po dobu trvání léčby přerušeno.

Fertilita

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu způsobily neplodnost u samců potkanů (viz bod 5.3). Na základě zjištění z pokusů na zvířatech může dojít k ohrožení plodnosti u mužů a žen. Muži se před zahájením léčby mají poradit o uchování spermatu, protože po léčbě přípravkem Naveruclif existuje možnost trvalé neplodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Paklitaxel má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Paklitaxel může vyvolat nežádoucí účinky, například únavu (velmi často) a závratě (často), které mohou ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali stroje, pokud se cítí unavení nebo pociťují závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější klinicky významné nežádoucí účinky spojené s použitím nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byly neutropenie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie a gastrointestinální poruchy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 6 uvádí nežádoucí účinky spojené s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávanými v monoterapii v jakékoli dávce v jakékoli indikaci během klinických hodnocení (n = 789), nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávanými v kombinaci s gemcitabinem k léčbě adenokarcinomu pankreatu z klinického hodnocení fáze III (n = 421), nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávanými v kombinaci s karboplatinou k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic z klinického hodnocení fáze III (n = 514) a z použití po uvedení přípravku na trh.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Infekce a infestace			
<i>Časté:</i>	Infekce, infekce močových cest, folikulitida, infekce horních cest dýchacích, kandidóza, sinusitida	Sepse, pneumonie, orální kandidóza	Pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest
<i>Méně časté:</i>	Sepse ¹ , neutropenická sepe ¹ , pneumonie, orální kandidóza, nazofaryngitida, celulitida, herpes simplex, virová infekce, herpes zoster, mykózy, infekce spojené se zavedením katétru, infekce v místě vpichu		Sepse, orální kandidóza
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
<i>Méně časté:</i>	Nekróza nádoru, bolest související s metastázami		
Poruchy krve a lymfatického systému			
<i>Velmi časté:</i>	Suprese kostní dřeně, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, lymfopenie	Neutropenie, trombocytopenie, anemie	Neutropenie ³ , trombocytopenie ³ , anemie ³ , leukopenie ³
<i>Časté:</i>	Febrilní neutropenie	Pancytopenie	Febrilní neutropenie, lymfopenie
<i>Méně časté:</i>		Trombotická trombocytopenická purpura	Pancytopenie
<i>Vzácné:</i>	Pancytopenie		
Poruchy imunitního systému			
<i>Méně časté:</i>	Hypersenzitivita		Přecitlivělost na léky, hypersenzitivita
<i>Vzácné:</i>	Závažná hypersenzitivita ¹		
Poruchy metabolismu a výživy			
<i>Velmi časté:</i>	Anorexie	Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie	Snížená chuť k jídlu
<i>Časté:</i>	Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie		Dehydratace
<i>Méně časté:</i>	Hypofosfatemie, retence tekutin, hypalbuminemie, polydipsie, hyperglykemie, hypokalcemie, hypoglykemie, hyponatremie		
<i>Neznámé:</i>	Syndrom nádorového rozpadu ¹		
Psychiatrické poruchy			
<i>Velmi časté:</i>		Deprese, insomnie	
<i>Časté:</i>	Deprese, insomnie, úzkost	Úzkost	
<i>Méně časté:</i>	Neklid		Insomnie
Poruchy nervového systému			

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu

<i>Velmi časté:</i>	Periferní neuropatie, neuropatie, hypestezie, parestezie	Periferní neuropatie, závratě, bolest hlavy, dysgeuzie	Periferní neuropatie
<i>Časté:</i>	Periferní sensorická neuropatie, závratě, periferní motorická neuropatie, ataxie, bolest hlavy, sensorická porucha, somnolence, dysgeuzie		Závratě, bolest hlavy, dysgeuzie
<i>Méně časté:</i>	Polyneuropatie, areflexie, synkopa, posturální závratě, dyskineze, hyporeflexie, neuralgie, neuropatická bolest, třes, ztráta citlivosti	Paralýza n. facialis	
<i>Neznámé:</i>	Mnohočetné obrny hlavových nervů ¹		
Poruchy oka			
<i>Časté:</i>	Rozmazané vidění, zvýšené slzení, suché oči, keratoconjunctivitis sicca, madaróza	Zvýšené slzení	Rozmazané vidění
<i>Méně časté:</i>	Snížená ostrost vidění, abnormální vidění, podráždění očí, bolest očí, konjunktivitida, porucha vidění, svědění očí, keratitida	Cystoidní edém makuly	
<i>Vzácné:</i>	Cystoidní edém makuly ¹		
Poruchy ucha a labyrintu			
<i>Časté:</i>	Závrať		
<i>Méně časté:</i>	Tinitus, otalgie		
Srdeční poruchy			
<i>Časté:</i>	Arytmie, tachykardie, supraventrikulární tachykardie	Kongestivní srdeční selhání, tachykardie	
<i>Vzácné:</i>	Zástava srdce, kongestivní srdeční selhání, dysfunkce levé komory, atrioventrikulární blokáda ¹ , bradykardie		
Cévní poruchy			
<i>Časté:</i>	Hypertenze, lymfedém, zrudnutí, návaly horka	Hypotenze, hypertenze	Hypotenze, hypertenze
<i>Méně časté:</i>	Hypotenze, ortostatická hypotenze, studená akra	Zrudnutí	Zrudnutí
<i>Vzácné:</i>	Trombóza		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
<i>Velmi časté:</i>		Dyspnoe, epistaxe, kašel	Dyspnoe
<i>Časté:</i>	Intersticiální pneumonitida ² , dyspnoe, epistaxe, faryngolaryngální bolest, kašel, rýma, rhinorrhea	Pneumonitida, nazální kongesce	Hemoptýza, epistaxe, kašel

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu

<i>Méně časté:</i>	Plicní embolie, plicní tromboembolie, pleurální výpotek, námahová dušnost, kongesce sliznic vedlejších nosních dutin, oslabené dýchání, produktivní kašel, alergická rýma, chrapot, nazální kongesce, vysychání nosní sliznice, sípot	Sucho v krku, vysychání nosní sliznice	Pneumonitida
<i>Neznámé:</i>	Paréza hlasivek ¹		
Gastrointestinální poruchy			
<i>Velmi časté:</i>	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa, stomatitida	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha, bolest v nadbřišku	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa
<i>Časté:</i>	Gastroezofageální reflux, dyspepsie, bolest břicha, abdominální distenze, bolest v nadbřišku, orální hypestézie	Obstrukce střev, kolitida, stomatitida, sucho v ústech	Stomatitida, dyspepsie, dysfagie, bolest břicha
<i>Méně časté:</i>	Krvácení z rektu, dysfagie, flatulence, glosodynie, sucho v ústech, bolest dásní, řídká stolice, ezofagitida, bolest v podbřišku, ulcerace v ústech, bolest v ústech,		
Poruchy jater a žlučových cest			
<i>Časté:</i>		Cholangitida	Hyperbilirubinemie
<i>Méně časté:</i>	Hepatomegalie		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
<i>Velmi časté:</i>	Alopecie, vyrážka	Alopecie, vyrážka	Alopecie, vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, suchá kůže, poruchy nehtů, erytém, pigmentace/diskolorace nehtů, hyperpigmentace kůže, onycholýza, změny nehtů	Pruritus, suchá kůže, poruchy nehtů	Pruritus, poruchy nehtů
<i>Méně časté:</i>	Fotosenzitivní reakce, kopřivka, bolest kůže, generalizovaný pruritus, svědivá vyrážka, poruchy kůže, porucha pigmentace, hyperhidróza, onychomadeza, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitida, noční pocení, makulopapulózní vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, bolest nehtového lůžka, nehtový dyskomfort, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, kožní léze, otok obličeje		Olupování kůže, alergická dermatitida, kopřivka
<i>Velmi vzácné:</i>	Stevensův-Johnsonův syndrom ¹ , toxická epidermální nekrolýza ¹		
<i>Neznámé:</i>	Syndrom Palmoplantární erytrodysestézie ^{1, 4} , sklerodermie ¹		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
<i>Velmi časté:</i>	Artralgie, myalgie	Artralgie, myalgie, bolest v končetinách	Artralgie, myalgie

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu

<i>Časté:</i>	Bolest zad, bolest v končetinách, bolest kostí, svalové křeče, bolest končetin	Svalová bolest, bolest kostí	Bolest zad, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolest
<i>Méně časté:</i>	Bolest hrudní stěny, svalová slabost, bolest šije, bolest třísel, svalové spasmy, muskuloskeletální bolest, bolest v boku, nepříjemné pocity v končetinách, svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest			
<i>Časté:</i>		Akutní selhání ledvin	
<i>Méně časté:</i>	Hematurie, dysurie, polakisurie, nykturie, polyurie, inkontinence moči	Hemolyticko-uremický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
<i>Méně časté:</i>	Bolest prsu		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
<i>Velmi časté:</i>	Únava, astenie, horečka	Únava, astenie, horečka, periferní edém, zimnice	Únava, astenie, periferní edém,
<i>Časté:</i>	Malátnost, letargie, slabost, periferní edém, zánět sliznice, bolest, ztuhlost, edém, snížená výkonnost, bolest na hrudi, příznaky podobné chřipce, hyperpyrexie	Reakce v místě podání infuze	Horečka, bolest na hrudi
<i>Méně časté:</i>	Nepříjemné pocity na hrudi, abnormální chůze, otok, reakce v místě vpichu		Zánět sliznice, extravazace v místě podání infuze, zánět v místě podání infuze, vyrážka v místě podání infuze
<i>Vzácné:</i>	Extravazace		
Vyšetření			
<i>Velmi časté:</i>		Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy	
<i>Časté:</i>	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, pokles hematokritu, snížení počtu erytrocytů, zvýšení tělesné teploty, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferáz, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi
<i>Méně časté:</i>	Zvýšený krevní tlak, nárůst tělesné hmotnosti, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi, snížená hladina draslíku v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi		

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu

Poranění, otravy a procedurální komplikace	
<i>Méně časté:</i>	Kontuze
<i>Vzácné:</i>	Návrat postradiačních symptomů (radiační recall fenomen), radiační pneumonitida

¹Dle hlášení vycházejících ze sledování nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu po uvedení na trh.

²Četnost pneumonitidy se počítá na základě sdružených dat od 1 310 pacientů v klinických hodnoceních s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávanými v monoterapii k léčbě karcinomu prsu a v dalších indikacích.

³Vychází z laboratorních hodnocení: maximální stupeň myelosuprese (léčená populace).

⁴U některých pacientů dříve léčených kapecitabinem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Tato část obsahuje nejčastější a klinicky významné nežádoucí účinky u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu ve formě injekce.

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 229 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli léčeni nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m² jednou za tři týdny, v pivotní klinické studii fáze III (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 421 pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu, kteří byli léčeni nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 125 mg/m² v kombinaci s gemcitabinem v dávce 1000 mg/m² podávanými 1., 8. a 15. den každého 28 denního cyklu) a u 402 pacientů léčených gemcitabinem v monoterapii jako systémová léčba první linie metastazujícího adenokarcinomu pankreatu (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabin).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 514 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s karboplatinou (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 100 mg/m² podávané 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu v kombinaci s karboplatinou podávanou 1. den každého cyklu) v randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / karboplatina). Toxicita taxanu hlášená pacienty se hodnotila za použití 4 podstupnic funkčního hodnocení při léčbě rakoviny (FACT) – dotazníku pro taxan. Při použití analýzy opakovaného měření byla kombinace nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatiny favorizována ve 3 ze 4 podstupnic (periferní neuropatie, bolest rukou/nohou a sluch) ($p \leq 0,002$). U poslední podskupiny (otok) nebyl mezi léčebnými rameny zjištěn rozdíl.

Infekce a infestace

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabin

Sepse byla hlášena u 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byly v průběhu klinického hodnocení léčby adenokarcinomu pankreatu podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem. Z 22 případů sepse hlášených u pacientů, kteří byli léčeni nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem, 5 případů mělo fatální průběh. Jako významné přispívající faktory byly identifikovány komplikace způsobené základním karcinomem pankreatu, zejména obstrukce žlučovýchodů nebo přítomnost biliárního stentu. Jestliže pacient dostane horečku (bez ohledu na počet neutrofilů), zahajte léčbu širokospektrálními antibiotiky. Při febrilní neutropenii pozastavte podávání přípravku Naveruclif a gemcitabinu, dokud horečka neustoupí a absolutní počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500$ buněk/mm³, poté pokračujte v podávání snížených dávek (viz bod 4.2).

Poruchy krve a lymfatického systému

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla nejčastěji pozorovanou významnou hematologickou toxicitou neutropenie (hlášena u 79 % pacientů), která byla rychle reversibilní a byla závislá na dávce; leukopenie byla hlášena u 71 % pacientů. Neutropenie 4. stupně (< 500 buněk/mm³) se vyskytla u 9 % pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu. Febrilní neutropenie se vyskytla u 4 pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu. Anemie (Hb < 10 g/dl) byla pozorována u 46 % pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a ve třech případech byla závažná (Hb < 8 g/dl). Lymfopenie byla pozorována u 45 % pacientů.

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabin

V tabulce 7 je uvedena četnost a závažnost laboratorně zjištěných hematologických abnormalit u pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem nebo u pacientů léčených gemcitabinem.

Tabulka 7: Laboratorně zjištěné hematologické abnormality v hodnocení u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (125 mg/m ²) / gemcitabin		Gemcitabin	
	Stupeň 1–4 (%)	Stupeň 3–4 (%)	Stupeň 1–4 (%)	Stupeň 3–4 (%)
Anemie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenie ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopenie ^{b,c}	74	13	70	9

^a405 pacientů hodnocených ve skupině léčené nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem

^b388 pacientů hodnocených ve skupině léčené gemcitabinem

^c404 pacientů hodnocených ve skupině léčené nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / karboplatina

V ramenu s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byly anemie a trombocytopenie hlášeny častěji než v ramenu s přípravkem Taxol a karboplatinou (54 % versus 28 %, resp. 45 % versus 27 %).

Poruchy nervového systému

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U nemocných léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byla četnost a závažnost neurotoxicity obvykle závislá na dávce. Periferní neuropatie (většinou senzorická neuropatie 1. nebo 2. stupně) byla pozorována u 68 % nemocných léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, z toho 10 % byla 3. stupně, žádné případy 4. stupně.

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabin

U pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem byl medián doby do prvního výskytu periferní neuropatie 3. stupně 140 dnů. Medián doby do zlepšení alespoň o 1 stupeň byl 21 dnů a medián doby do zlepšení z periferní neuropatie 3. stupně na stupeň 0 nebo 1 byl 29 dnů. Z pacientů, u kterých byla léčba z důvodu periferní neuropatie přerušena, se bylo schopno 44 % (31/70 pacientů) vrátit k léčbě nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu ve snížené dávce. Žádný z pacientů, který byl léčen nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem, neměl periferní neuropatii 4. stupně.

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / karboplatina

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou byl medián doby do prvního výskytu periferní neuropatie spojené s léčbou 3. stupně 121 dnů a medián doby do návratu periferní neuropatie související s léčbou 3. stupně na stupeň 1 byl 38 dnů. U žádného pacienta léčeného nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a karboplatinou nebyla zaznamenána periferní neuropatie 4. stupně.

Poruchy oka

Po uvedení přípravku na trh byly ve vzácných případech v průběhu léčby nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu hlášeny případy snížené zrakové ostrosti v důsledku cystoidního makulárního edému (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabin

Pneumonitida byla hlášena u 4 % pacientů při použití nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem. Ze 17 hlášených případů pneumonitidy u pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem měly 2 fatální následky. Pečlivě sledujte u všech pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Po vyloučení infekční etiologie a po stanovení diagnózy pneumonitidy natrvalo ukončete léčbu přípravkem Naveruclif a gemcitabinem a ihned zahajte vhodnou léčbu a učiňte podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Gastrointestinální poruchy

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U 29 % nemocných se vyskytla nauzea, u 25 % průjem.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U > 80 % nemocných léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byla pozorována alopecie. Většina případů alopecie se vyskytla do jednoho měsíce po zahájení léčby nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu. U většiny pacientů, u nichž se vyskytne alopecie, se očekává výrazná ztráta vlasů ≥ 50 %.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

Artralgie se vyskytla u 32 % nemocných léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a v 6 % případů byla závažná. Myalgie se vyskytla u 24 % nemocných léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a v 7 % případů byla závažná. Symptomy byly obvykle přechodné, typicky se vyskytovaly tři dny po podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu a do týdne vymizely.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

Astenie/únava byla hlášena u 40 % nemocných.

Pediatrická populace

Studie zahrnovala 106 pacientů, z nichž bylo 104 pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let (viz bod 5.1). U každého pacienta došlo k nejméně 1 nežádoucímu účinku. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly neutropenie, anemie, leukopenie a horečka. Mezi závažné nežádoucí účinky hlášené u více než 2 pacientů patřily horečka, bolest zad, periferní otok a zvracení. U omezeného počtu pediatrických pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Při předávkování paklitaxelem není známo žádné antidotum. V případě předávkování musí být pacient pozorně sledován. Léčbu je nutno zaměřit na hlavní očekávané toxické účinky, což je suprese kostní dřeně, mukozitida a periferní neuropatie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, ATC kód: L01CD01

Mechanismus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulová látka, která podporuje shlukování mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že brání depolymerizaci. Tato stabilita vede k inhibici normální dynamické reorganizace mikrotubulové sítě, která je nezbytná pro vitální interfázové a mitotické buněčné funkce. Paklitaxel navíc indukuje abnormální svazky mikrotubulů v průběhu celého buněčného cyklu a četné hvězdice mikrotubulů během mitózy.

Naveruclif obsahuje nanočástice o velikosti přibližně 180 nm, složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, ve kterých je paklitaxel přítomen v nekystalické, tj. amorfni formě. Po intravenózním podání dochází k rozpadu nanočástic na rozpustné komplexy paklitaxelu vázaného na albumin o velikosti přibližně 10 nm. O albuminu je známo, že zprostředkovává endotelovou transcytózu složek plasmy kaveolami, a studie *in vitro* prokázaly, že přítomnost albuminu zvyšuje transport paklitaxelu skrz endotelové buňky. Předpokládá se, že tento zvýšený kaveolární transport skrze endotel je zprostředkován receptorem albuminu gp-60 a že v oblasti tumoru je zvýšená akumulace paklitaxelu zprostředkována proteinem SPARC (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine), který váže albumin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

Pro podporu využití nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu při metastazujícím karcinomu prsu jsou k dispozici údaje ze skupiny 106 nemocných, nashromážděné ze dvou otevřených studií s jednou léčebnou větví, a ze skupiny 454 nemocných léčených v randomizované srovnávací studii fáze III. Tyto informace jsou uvedeny níže.

Otevřené studie s jednou léčebnou větví

V jedné studii byly nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávány ve formě 30minutové infuze v dávce 175 mg/m² 43 pacientům s metastazujícím karcinomem prsu. Druhá studie používala dávku 300 mg/m² ve formě 30minutové infuze podávané 63 nemocným s metastazujícím karcinomem prsu. Pacienti byli léčeni bez předchozí léčby steroidy nebo plánované podpory G-CSF. Cykly byly aplikovány v třítydenních intervalech. Léčebná odpověď u všech nemocných činila 39,5 % (95% CI: 24,9 % – 54,2 %) a 47,6 % (95% CI: 35,3 % – 60,0 %). Medián doby do progresse onemocnění byl 5,3 měsíce (175 mg/m²; 95% CI: 4,6–6,2 měsíce) a 6,1 měsíce (300 mg/m²; 95% CI: 4,2–9,8 měsíce).

Randomizovaná srovnávací studie

Tato multicentrická studie probíhala u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, léčených každé 3 týdny monoterapií paklitaxelem. Paklitaxel byl podáván v rozpustné formě v dávce 175 mg/m² jako tříhodinová infuze s premedikací pro prevenci hypersenzitivity (n = 225), nebo jako nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m² podávané jako 30minutová infuze bez premedikace (n = 229).

Šedesát čtyři procent nemocných mělo při zařazení do studie zhoršený stav klinické kondice (ECOG 1 nebo 2); 79 % mělo viscerální metastázy a 76 % mělo metastázy na více než 3 místech. Čtrnáct procent nemocných neprodělalo dřívější chemoterapii; 27 % prodělalo chemoterapii pouze jako adjuvantní léčbu, 40 % pouze pro metastazující onemocnění a 19 % pro metastazující onemocnění i jako adjuvantní léčbu. Padesát devět procent nemocných dostávalo hodnocený léčivý přípravek jako terapii druhé nebo vyšší než druhé linie. Sedmdesát sedm procent nemocných bylo dříve vystaveno působení antracyklinů.

Výsledky celkové míry léčebné odpovědi a doby do progresse onemocnění, přežití bez progresse a přežití u pacientů dostávajících terapii vyšší než první linie, jsou uvedeny níže.

Tabulka 8: Výsledky celkové míry léčebné odpovědi, mediánu doby do progresse onemocnění a přežití bez progresse podle hodnocení zkoušejícího

Parametry účinnosti	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (260 mg/m ²)	Paklitaxel v rozpustné formě (175 mg/m ²)	p-hodnota
<i>Míra léčebné odpovědi [95% CI] (%)</i>			
> terapie první linie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Medián doby do progresse onemocnění [95% CI] (týdny)</i>			
> terapie první linie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Medián přežití bez progresse onemocnění [95% CI] (týdny)</i>			
> terapie první linie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Přežití [95% CI] (týdny)</i>			
> terapie první linie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

^aTyto údaje jsou založeny na zprávě o klinické studii: CA012-0, dodatek z 23. března 2005

^aChí-kvadrát test

^bLog-rank test

U 229 pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v randomizovaném kontrolovaném klinickém hodnocení byla posuzována bezpečnost. Neurotoxická paklitaxelu byla posuzována na základě zlepšení o jeden stupeň kdykoli během léčby u pacientů se 3. stupněm periferní neuropatie. V důsledku kumulativní toxicity nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu nebyl hodnocen přirozený průběh periferní neuropatie a návrat k počátečnímu stavu po více než 6 cyklech léčby a zůstává neznámý.

Adenokarcinom pankreatu

Byla provedena multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená studie s 861 pacienty ke srovnání léčby nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem a monoterapie gemcitabinem jako léčby první linie u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu. Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byly podávány pacientům (n = 431) nitrožilní infuzí po dobu 30–40 minut v dávce 125 mg/m², potom následovalo podání gemcitabinu nitrožilní infuzí po dobu 30–40 minut v dávce 1 000 mg/m². Oba léky se podávaly 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Ve srovnávací léčebné větvi byl gemcitabin v monoterapii podáván pacientům (n = 430) podle doporučeného dávkování a režimu. Léčba se prováděla do progresse onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. Ze 431 pacientů s adenokarcinomem pankreatu, kteří byli randomizováni do větve s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s gemcitabinem, byla většina (93 %) běloši, 4 % byli černoši a 2 % byli Asijci. Šestnáct procent pacientů mělo stav výkonnosti podle Karnofského (*Karnofsky performance status*, KPS) 100; 42 % mělo KPS 90; 35 % mělo KPS 80; 7 % mělo KPS 70 a < 1 % pacientů mělo KPS nižší než 70. Pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem, anamnézou periferního arteriálního onemocnění a/nebo poruch pojivové tkáně a/nebo intersticiální plicní nemoci byli ze studie vyřazeni.

Medián doby léčby pacientů byl 3,9 měsíců ve větvi s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem a 2,8 měsíců ve větvi s gemcitabinem. 32 % pacientů ve větvi s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem bylo léčeno 6 nebo více měsíců oproti 15 % pacientů ve větvi s gemcitabinem. V léčené populaci byl medián relativní intenzity dávky gemcitabinu 75 % ve větvi s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem a 85 % ve větvi s gemcitabinem. Medián relativní intenzity dávky nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byl 81 %. Vyšší medián kumulativní dávky gemcitabinu byl zjištěn ve větvi s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem (11 400 mg/m²) ve srovnání s větvi s gemcitabinem (9 000 mg/m²).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (*overall survival*, OS). Klíčovými sekundárními cílovými parametry bylo přežití bez progresse (*progression-free survival*, PFS) a celková míra odpovědi (*overall response rate*, ORR); oba sekundární cílové parametry byly posouzeny nezávislým, centrálním, zaslepeným radiologickým hodnocením za použití kritérií RECIST (verze 1.0).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti z randomizované studie u pacientů s adenokarcinomem pankreatu (populace podle původního záměru léčit; *intent-to-treat population*)

	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (125 mg/m ²) / gemcitabin (n = 431)	Gemcitabin (n = 430)
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového přežití, měsíce (95% CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	

	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (125 mg/m²) / gemcitabin (n = 431)	Gemcitabin (n = 430)
Míra přežití % (95% CI)		
v 1. roce	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
ve 2. roce	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového přežití (měsíce)	14,8	11,4
Přežití bez progresse		
Úmrtí nebo progresse, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián přežití bez progresse, měsíce (95% CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Celkový výskyt odpovědi		
Potvrzená úplná nebo částečná celková odpověď, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chí-kvadrát test)	< 0,0001	

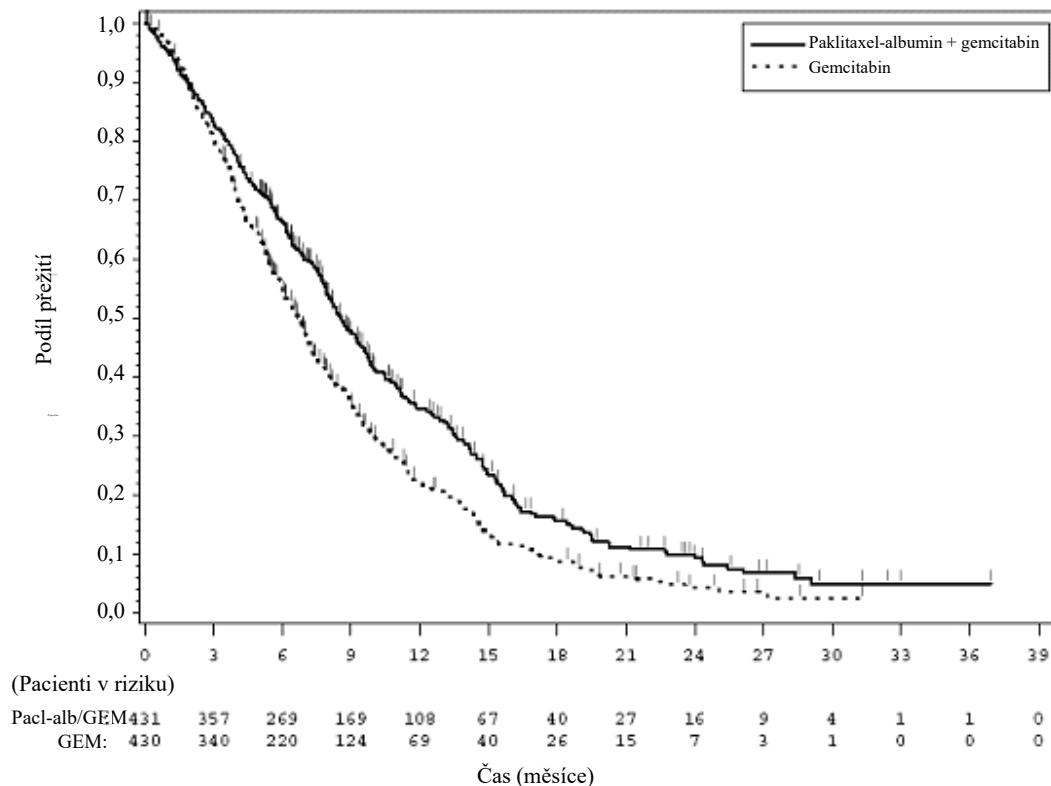
CI = interval spolehlivosti, HR_{A+G/G} = poměr rizik nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu + gemcitabinu / gemcitabinu, p_{A+G/pG} = poměr míry odpovědi u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu + gemcitabinu / gemcitabinu

^a stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik

^b stratifikovaný log-rank test, stratifikovaný podle geografických regionů (severní Amerika nebo další), KPS (70 až 80 versus 90 až 100) a přítomnosti metastáz v játrech (ano nebo ne).

Bylo zjištěno statisticky významné zlepšení OS u pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem oproti samotnému gemcitabinu s 1,8měsíčním zvýšením mediánu OS, 28% celkovým snížením rizika úmrtí, 59% zlepšení v 1roční míře přežití a 125% zlepšení ve 2leté míře přežití.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (populace podle původního záměru léčit; intent-to-treat population)



Léčebné účinky na OS favorizovaly větev s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem napříč většinou dříve specifikovaných podskupin (zahrnujících pohlaví, KPS, geografický region, primární lokalizaci karcinomu pankreatu, rozsah nádoru (stage) při diagnóze, přítomnost metastáz v játrech, přítomnost peritoneální karcinomatózy, provedenou Whippleovu operaci, přítomnost biliárního stentu na začátku léčby, přítomnost metastáz v plicích a počet míst metastáz). U pacientů ve věku ≥ 75 let byl ve větví s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem a ve větví s gemcitabinem poměr rizik přežití 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). U pacientů s normálními hladinami CA 19-9 na začátku léčby byl poměr rizik přežití 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

U pacientů léčených nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / gemcitabinem bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení PFS oproti pacientům léčeným samotným gemcitabinem, a to zvýšení mediánu PFS o 1,8 měsíců.

Nemalobuněčný karcinom plic

U 1 052 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic stupně IIIB/IV, kteří do té doby neabsolvovali chemoterapii, byla provedena multicentrická, randomizovaná, otevřená studie. Ve studii se porovnávaly nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v kombinaci s karboplatinou oproti paklitaxelu v rozpustné formě v kombinaci s karboplatinou jako léčba první linie u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic. Přes 99 % pacientů mělo stav klinické kondice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 nebo 1. Pacienti s dříve existující neuropatií ≥ 2 . stupně nebo se závažnými zdravotními rizikovými faktory, týkajícími se jakéhokoli hlavního orgánového systému, byli vyloučeni. Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byly podávány pacientům (n = 521) nitrožilní infuzí po dobu 30 minut v dávce 100 mg/m² 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu bez jakékoli premedikace steroidy a bez profylaxe faktorem stimulujícím kolonie granulocytů. Karboplatina v dávce AUC = 6 mg•min/ml byla podávána nitrožilně pouze 1. den každého 21denního cyklu, přičemž podávání bylo zahájeno ihned po dokončení podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu. Paklitaxel v rozpustné formě byl podáván pacientům (n = 531) v dávce 200 mg/m² nitrožilní infuzí po dobu 3 hodin se standardní premedikací, ihned následovalo nitrožilní podání karboplatiny v dávce AUC = 6 mg•min/ml. Každý lék byl podán 1. den každého 21denního cyklu. V obou větvích studie byla léčba poskytována, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo rozvoji nepřijatelné toxicity. Medián počtu léčebných cyklů u pacientů v obou větvích studie byl 6.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla celková míra odpovědi, definovaná jako procento pacientů, u kterých bylo dosaženo objektivně potvrzené úplné odpovědi nebo částečné odpovědi, založené na nezávislém, centrálním, zaslepeném, radiologickém hodnocení programem RECIST (verzi 1.0). U pacientů ve větvi s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / karboplatinou byla zaznamenána významně vyšší celková míra odpovědi ve srovnání s pacienty v kontrolní větvi: 33 % versus 25 %, p = 0,005 (tabulka 10). Byl nalezen významný rozdíl v celkové míře odpovědi u větve s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / karboplatinou v porovnání s kontrolní větvi u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic skvamózní histologie (n = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), tento rozdíl se však neprojevil jako rozdíl v PFS ani OS. V rámci léčebných skupin nebyl rozdíl v ORR u pacientů s neskvamózní histologií (n = 602, 26 % vs 25 %, p = 0,808).

Tabulka 10: Celková míra odpovědi v randomizované studii nemalobuněčného karcinomu plic (populace podle původního záměru léčit; *intent-to-treat population*)

Parametr účinnosti	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (100 mg/m²/týden) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel v rozpustné formě (200 mg/m² každé 3 týdny) + karboplatina (n = 531)
Celková míra odpovědi (nezávislé hodnocení)		
Potvrzená úplná nebo částečná celková odpověď, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95% CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p _A /p _T (95,1% CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
p-hodnota ^a		0,005

CI = interval spolehlivosti; HR_{A/T} = poměr rizik nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny; p_A/p_T = poměr míry odpovědi nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu / karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny

^ap-hodnota vychází z chí-kvadrát testu.

Mezi oběma léčebnými větvemi nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v přežití bez progresu (zaslepeným hodnocením radiologa) a celkovém přežití. Analýza non-inferiority byla provedena pro PFS a OS s předem stanovenou hranicí non-inferiority 15 %. Kritérium pro non-inferioritu bylo splněno u PFS i OS s horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti pro související poměry rizik s hodnotami nižšími než 1,176 (tabulka 11).

Tabulka 11: Analýzy non-inferiority týkající se přežití bez progresu a celkového přežití v randomizované studii nemalobuněčného karcinomu (populace podle původního záměru léčit; intent-to-treat population)

Parametr účinnosti	Nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (100 mg/m²/týden) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel v rozpustné formě (200 mg/m² každé 3 týdny) + karboplatina (n = 531)
Přežití bez progresu^a (nezávislé hodnocení)		
Úmrtí nebo progresu, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové přežití		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95% CI) (měsíce)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval spolehlivosti; HR_{A/T} = poměr rizik nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny; p_{A/PT} = poměr míry odpovědi nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu/karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny

^aPodle metodologických kritérií EMA pro cílový parametr PFS nebyla chybějící pozorování nebo zahájení následné nové terapie použita pro cenzurování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Studie ABI-007-PST-001, multicentrická, otevřená, dávku zjišťující studie fáze 1/2 k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a předběžné účinnosti nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu podávaných jednou týdně pediatrickým pacientům s rekurentními nebo refrakterními solidními nádory, zahrnovala celkem 106 pacientů ve věku ≥ 6 měsíců do ≤ 24 let.

Fáze 1 studie zahrnovala celkem 64 pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let a během ní byla zjištěna maximální tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m² při podávání intravenózní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Do fáze 2 k posouzení protinádorové aktivity vyhodnocené podle celkové míry odpovědi (ORR) bylo zařazeno celkem 42 pacientů za použití Simonova dvouúrovňového mini-maximálního designu, kteří byli ve věku od 6 měsíců do 24 let a měli rekurentní nebo refrakterní Ewingův sarkom, neuroblastom nebo rhabdomyosarkom. Z těchto 42 pacientů byl 1 pacient ve věku < 2 let, 27 pacientů bylo ve věku ≥ 2 až < 12 let, 12 pacientů bylo ve věku ≥ 12 až < 18 let a 2 dospělí pacienti byli ve věku ≥ 18 až 24 let.

Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 2 cykly při MTD. Ze 41 pacientů způsobilých k posouzení účinnosti v úrovni 1 měl jeden pacient ve skupině s rhabdomyosarkomem (n = 14) potvrzenou částečnou odpověď (PR), která vedla k 7,1 % ORR (95% CI: 0,2, 33,9). Nebyla pozorována potvrzená úplná odpověď (CR) nebo PR ve skupině s Ewingovým sarkomem (n = 13) ani ve skupině s neuroblastomem (n = 14). Ani jedna léčebná větev nepokračovala do úrovně 2, protože požadavek stanovený protokolem, podle něhož musí mít ≥ 2 pacienti potvrzenou odpověď, nebyl splněn.

Výsledky mediánu celkového přežití, včetně 1ročního období sledování, byly 32,1 týdne (95% CI: 21,4; 72,9) u skupiny s Ewingovým sarkomem, 32,0 týdne (95% CI: 12, nebyl stanoven) u skupiny s neuroblastomem a 19,6 týdne (95% CI: 4; 25,7) u skupiny s rhabdomyosarkomem.

Celkový bezpečnostní profil nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u pediatrických pacientů byl v souladu se známým bezpečnostním profilem nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu u dospělých (viz bod 4.8). Na základě těchto výsledků bylo stanoveno, že nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v monoterapii nemají významnou klinickou aktivitu ani přínos z hlediska přežití, které by byly důvodem k dalšímu vývoji u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika celkově podaného paklitaxelu v infuzích trvajících 30 a 180 minut, nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávkování 80 až 375 mg/m², byla stanovena v klinických studiích. Expozice paklitaxelu (křivka AUC) stoupala lineárně od 2 653 do 16 736 ng.hod/ml při dávkování od 80 do 300 mg/m².

Ve studii nemocných s pokročilými solidními tumory byly srovnávány farmakokinetické charakteristiky paklitaxelu po intravenózní aplikaci nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m² po dobu 30 minut s charakteristikami paklitaxelu v rozpustné formě v dávce 175 mg/m², podávaného injekcí po dobu 3 hodin. Z non kompartmentové farmakokinetické analýzy vyplývá, že plazmatická clearance paklitaxelu s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byla větší (43 %) než po injekci paklitaxelu na bázi rozpouštědla a také zde byl vyšší distribuční objem (53 %). Terminální poločasy se nelišily.

Ve studii s opakovaným dávkováním provedené na 12 pacientech, kterým byly intravenózně podávány nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m², byla variabilita mezi pacienty v AUC 19 % (rozmezí = 3,21 % – 37,70 %). Nebyla prokázána akumulace paklitaxelu při vícenásobných léčebných kúrách.

Distribuce

Po podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu pacientům se solidními tumory se paklitaxel rovnoměrně distribuuje do krevních buněk a plazmy a ve vysoké míře se váže na bílkoviny krevní plazmy (94 %).

Vazba paklitaxelu na bílkoviny po podání nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byla stanovena ultrafiltrací v rámci srovnávací studie u pacienta. Frakce volného paklitaxelu byla signifikantně vyšší u nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu (6,2 %) než u paklitaxelu založeném na bázi rozpouštědla (2,3 %). To vedlo k signifikantně vyšší expozici volnému paklitaxelu u nanočástic složených z lidského sérového albuminu ve srovnání s paklitaxelem založeným na bázi rozpouštědla, přestože celková expozice je srovnatelná. To je pravděpodobně způsobeno tím, že paklitaxel není zachycován Cremophor EL micelami, jak je tomu u paklitaxelu založeném na bázi rozpouštědla. Z publikované literatury vyplývá, že studie *in vitro*, které zkoumaly vazbu na bílkoviny lidského séra (za použití paklitaxelu v rozmezí koncentrací od 0,1 do 50 µg/ml), naznačují, že přítomnost cimetidinu, ranitidinu, dexamethasonu či difenhydraminu neovlivnila vazbu paklitaxelu na bílkoviny.

Z populační farmakokinetické analýzy vyplývá, že celkový distribuční objem je přibližně 1 741 l; velký distribuční objem naznačuje rozsáhlou extravaskulární distribuci a/nebo vazbu paklitaxelu ve tkáních.

Biotransformace a eliminace

Z publikované literatury dále vyplývá, že studie *in vitro* prováděné s mikrozomy lidských jater a vzorky tkání prokázaly, že paklitaxel je metabolizován především na 6 α -hydroxypaklitaxel a na dva

vedlejší metabolity, 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6 α -3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Tvorbu těchto hydroxylovaných metabolitů katalyzují CYP2C8, CYP3A4, respektive oba typy izoenzymů CYP2C8 i CYP3A4.

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla po 30minutové infuzi nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu v dávce 260 mg/m² průměrná hodnota kumulativní exkrece nezměněné léčivé látky močí 4 % z celkové podané dávky; méně než 1 % bylo vyloučeno močí ve formě metabolitů 6 α -hydroxypaklitaxelu a 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, což naznačuje rozsáhlou non renální clearance. Paklitaxel se eliminuje zejména metabolismem v játrech a biliární exkrecí.

Při klinickém rozmezí dávek 80 až 300 mg/m² se průměrná clearance paklitaxelu v plazmě pohybuje v rozmezí 13 až 30 l/h/m² a průměrný terminální poločas se pohybuje v rozmezí 13 až 27 hodin.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na populační farmakokinetiku nanočástic složených z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byl studován u pacientů s pokročilými solidními tumory. Do této analýzy byli zahrnuti pacienti s normální funkcí jater (n = 130) a již existující mírnou (n = 8), středně těžkou (n = 7) nebo těžkou (n = 5) poruchou funkce jater (podle kritérií Organ Dysfunction Working Group NCI). Výsledky prokazují, že mírná porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x ULN) nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 3 x ULN) nebo těžkou (celkový bilirubin > 3 až ≤ 5 x ULN) poruchou funkce jater dochází k poklesu maximální míry eliminace paklitaxelu o 22 % až 26 % a ke zvýšení průměrné AUC paklitaxelu přibližně o 20 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Porucha funkce jater nemá žádný účinek na průměrnou C_{max} paklitaxelu. Kromě toho je eliminace paklitaxelu nepřímo úměrná množství celkového bilirubinu a přímo úměrná množství sérového albuminu.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelování naznačuje, že neexistuje žádná korelace mezi funkcí jater (stanovenou počáteční hladinou albuminu nebo hladinou celkového bilirubinu) a neutropenií po úpravě na expozici nanočásticem složeným z lidského sérového albuminu a paklitaxelu.

Nejsou dostupné farmakokinetické údaje pro pacienty s celkovým bilirubinem > 5 x ULN ani pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Do populační farmakokinetické analýzy byli zahrnuti pacienti s normální funkcí ledvin (n = 65) a dříve existující mírnou (n = 61), středně těžkou (n = 23) nebo těžkou (n = 1) poruchou funkce ledvin (podle kritérií FDA 2010 – draft FDA guidance criteria 2010). Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 až < 90 ml/min) nemá žádný klinicky významný účinek na maximální míru eliminace a systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Farmakokinetické údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin jsou nedostatečné a pro pacienty s terminálním selháním ledvin nejsou dostupné.

Starší osoby

Do populační farmakokinetické analýzy pro nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu byli zahrnuti pacienti ve věkovém rozmezí od 24 do 85 let. Bylo prokázáno, že věk nemá významný vliv na maximální míru eliminace a systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu.

Farmakokinetické/farmakodynamické modely s využitím údajů od 125 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačují, že pacienti ve věku ≥ 65 let mohou být náchylnější k rozvoji neutropenie během prvního léčebného cyklu, ačkoliv plazmatická expozice paklitaxelu není ovlivněna věkem.

Pediatrická populace

Farmakokinetika paklitaxelu po 30 minutách intravenózního podávání v dávkách 120 mg/m² až 270 mg/m² byla stanovena u 64 pacientů (2 až ≤ 18 let) ve fázi 1 studie fáze 1/2 u rekurentních nebo refrakterních pediatrických solidních nádorů. Po zvýšení dávky ze 120 na 270 mg/m² byla průměrná AUC_(0-inf) paklitaxelu v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng*h/ml a průměrná C_{max} v rozsahu od 3 488 do 8 078 ng/ml.

Vrcholové hodnoty expozice léku při normalizované dávce byly srovnatelné v celém zkoumaném rozsahu dávek; nicméně, hodnoty celkové expozice léku při normalizované dávce byly srovnatelné pouze od 120 mg/m² do 240 mg/m²; s nižší AUC_∞ při normalizované dávce na úrovni 270 mg/m². Při MTD 240 mg/m² byla průměrná CL 19,1 l/h a průměrný terminální poločas byl 13,5 hodin.

U dětských a dospívajících pacientů se expozice paklitaxelu zvyšovala s vyššími dávkami a týdenní expozice léku byla vyšší než u dospělých pacientů.

Ostatní vnitřní faktory

Populační farmakokinetické analýzy pro nanočástice složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu naznačují, že pohlaví, rasa (Asijci versus běloši) a typ solidního tumoru nemají klinicky významný vliv na systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg měli AUC paklitaxelu přibližně o 25 % nižší než ti, kteří vážili 75 kg. Klinický význam těchto zjištění je nejistý.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál paklitaxelu dosud nebyl prozkoumán. Z publikované literatury však vyplývá, že paklitaxel podávaný v klinických dávkách je potenciálně kancerogenní a genotoxický na základě farmakodynamického mechanismu jeho působení. Paklitaxel vykazuje klastogenní účinky *in vitro* (chromozomové aberace lidských lymfocytů) a *in vivo* (mikronukleární test u myši). Bylo prokázáno, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikronukleární test u myši), nezpůsobil však mutagenitu v Amesově testu nebo v testu genové mutace hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferázy v buněčné linii CHO z vaječníků křečička čínského (CHO/HGPRT).

Paklitaxel v dávkách nižších, než je léčebná dávka pro člověka, byl spojen s nízkou fertilitou, zjištěnou při podávání potkaním samcům a samicím před a při páření, a fetální toxicitou u potkanů. Studie s nanočásticemi složenými z lidského sérového albuminu a paklitaxelu prováděné na zvířatech prokázaly nezvratné toxické účinky na samčí reprodukční orgány při klinicky relevantních hladinách expozice.

Paklitaxel a/nebo jeho metabolity se vylučují do mléka laktujících potkaních samic. Poté, co byl potkanům 9. a 10. den po porodu intravenózně podán radioaktivně značený paklitaxel, byla koncentrace radioaktivních látek v mléku vyšší než v plazmě a poklesla souběžně s poklesem koncentrace v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lidský albumin (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

2 roky

Stabilita rekonstituované disperze v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 až 8 °C v původním balení v krabičce, pokud je chráněna před světlem.

Stabilita rekonstituované disperze v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud je chráněna před světlem, a poté 4 hodiny při 25 °C, pokud není chráněna před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci a naplnění infuzních vaků, pokud metoda rekonstituce a plnění infuzních vaků nezabraňuje riziku mikrobiální kontaminace.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Celková kombinovaná doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku v injekční lahvičce a v infuzním vaku, pokud je uchováván v chladu a chráněn před světlem, je 24 hodin. Infuzní vak poté může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 4 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Nepoužité injekční lahvičky

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Mráz ani chlad nemají nepříznivý vliv na stabilitu přípravku. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaná disperze

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička (čiré sklo třídy 1) se zátkou (brombutylová pryž) a jisticím uzávěrem (hliník) obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření pro přípravu a podávání

Paklitaxel je cytotoxická protinádorová léčivá látka. Stejně jako u ostatních potenciálně toxických sloučenin je při zacházení s přípravkem Naveruclif nutná zvýšená opatrnost. Doporučuje se používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv. Dojde-li ke styku disperze s pokožkou, je třeba zasažené místo neprodleně a důkladně omýt vodou a mýdlem. Jestliže dojde ke styku disperze se sliznicemi, je nutné je důkladně opláchnout vodou. Naveruclif musí připravovat a podávat pouze personál patřičně vyškolený pro zacházení s cytotoxickými látkami. S přípravkem Naveruclif nesmějí pracovat těhotné ženy.

Z důvodu možné extravazace se doporučuje v průběhu podávání přípravku pečlivě sledovat místo infuze, zda nedochází k infiltraci tkání při podávání léčivého přípravku. Omezení trvání doby infuze přípravku Naveruclif na 30 minut podle doporučení snižuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků spojených s infuzí.

Rekonstituce a podání přípravku

Naveruclif je dodáván jako sterilní lyofilizovaný prášek pro rekonstituci před použitím. Jeden mililitr disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Injekční lahvička 100 mg: Sterilní injekční stříkačkou je třeba pomalu, nejméně po dobu 1 minuty, vstříkat do injekční lahvičky s přípravkem Naveruclif 20 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Roztok by měl dopadat na vnitřní stěnu injekční lahvičky. Roztok se nesmí vstříkat přímo na prášek, způsobilo by to napěnění.

Po dokončení vstříkávání roztoku nechte lahvičku stát nejméně 5 minut, aby se prášek důkladně navlhl. Poté lahvičkou jemně a pomalu otáčejte a/nebo převracejte po dobu nejméně 2 minut, dokud se všechny prášek zcela nerozpustí. Dbejte, aby se nevytvořila pěna. Jestliže dojde k napěnění či shluknutí, musí se disperze nechat alespoň 15 minut odstát, než pěna opadne.

Rekonstituovaná disperze má být mléčná a homogenní, bez viditelných sraženin. Může dojít k drobnému usazování rekonstituované disperze. Jestliže jsou vidět sraženiny či usazeniny, injekční lahvičku znovu jemně převracejte, aby se před použitím zajistila kompletní redisperze.

Zkontrolujte, zda disperze v injekční lahvičce neobsahuje částice. Nepodávejte rekonstituovanou disperzi, pokud jsou v injekční lahvičce viditelné částice.

Přesný celkový objem dávky disperze o koncentraci 5 mg/ml pro pacienta je třeba vypočítat a příslušné množství rekonstituovaného přípravku Naveruclif vstříknout do prázdného sterilního vaku pro nitrožilní infuzi z PVC nebo jiného materiálu.

Použití zdravotnických prostředků obsahujících silikonový olej jako lubrikant (tj. stříkaček nebo vaků pro nitrožilní infuzi) k rekonstituci a podání přípravku Naveruclif může mít za následek tvorbu bílkovinných vláken. Podávejte přípravek Naveruclif pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem, abyste se vyvarovali podání těchto vláken. Použití 15 µm filtru odstraní vlákna a nezmění fyzikální ani chemické vlastnosti rekonstituovaného přípravku.

Použití filtrů s velikostí pórů menší než 15 µm může vést k ucpání filtru.

Pro přípravu či podávání infuzí přípravku Naveruclif není nutné použití speciálních nádob nebo souprav bez dioktyl-ftalátu (bis(2-ethylhexyl) ftalátu (DEHP)).

Po podání se doporučuje propláchnout nitrožilní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1778/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

nebo

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Naveruclif 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi
paklitaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní disperzi

1 injekční lahvička

100 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nenahrazujte jinými formami paklitaxelu.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1778/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Naveruclif 5 mg/ml prášek pro infuzní
paklitaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok.

1 injekční lahvička

100 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nenahrazujte jinými formami paklitaxelu.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1778/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Naveruclif 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi paklitaxel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Naveruclif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Naveruclif podán
3. Jak se Naveruclif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Naveruclif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Naveruclif a k čemu se používá

Co je Naveruclif

Léčivou látkou v přípravku Naveruclif je paklitaxel navázaný na lidskou bílkovinu albumin ve formě malých částic známých jako nanočástice. Paklitaxel patří do skupiny léčiv zvaných „taxany“, které se používají k léčbě nádorových onemocnění.

- Paklitaxel představuje část léku působící na nádor, zastavuje dělení nádorových buněk – buňky tedy umírají.
- Albumin je část léku, která pomáhá paklitaxelu rozpustit se v krvi a procházet přes stěnu cév do nádoru. To znamená, že není potřeba jiných chemických látek, které mohou způsobovat nežádoucí účinky, jež mohou ohrožovat život. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují u přípravku Naveruclif v podstatně menší míře.

K čemu se Naveruclif používá

Naveruclif se používá k léčbě těchto typů nádorových onemocnění:

Rakovina prsu

- Rakovina prsu, která se rozšířila do ostatních částí těla (nazývá se „metastazující“ karcinom prsu).
- Naveruclif se používá u metastazujícího karcinomu prsu v případě, kdy byla vyzkoušena nejméně jedna další léčba, která ale nebyla účinná, a není pro Vás vhodná léčba obsahující skupinu léků zvaných „antracykliny“.
- Lidé s metastatickým karcinodem prsu, kterým byl podán Naveruclif poté, když u nich jiná léčba selhala, častěji zaznamenávali zmenšení velikosti nádoru a žili déle než lidé, kteří podstoupili alternativní léčbu.

Rakovina slinivky břišní

- Jestliže máte metastazující karcinom slinivky břišní, používá se Naveruclif společně s lékem, který se jmenuje gemcitabin. Lidé s metastazujícím karcinodem slinivky břišní (nádor slinivky břišní, který se rozšířil do dalších částí těla), kteří byli v klinickém hodnocení léčení přípravkem Naveruclif s gemcitabinem, žili déle než lidé, kteří byli léčení pouze gemcitabinem.

Rakovina plic

- Naveruclif se používá také společně s lékem, který se nazývá karboplatina, jestliže máte nejčastější typ rakoviny plic, která se označuje jako „nemalobuněčný karcinom plic“.
- Naveruclif se používá u nemalobuněčného karcinomu plic, když pro léčbu tohoto onemocnění není vhodná operace ani léčba ozařováním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Naveruclif podán

Nepoužívejte Naveruclif

- jestliže jste alergický/á na paklitaxel nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte;
- jestliže máte nízký počet bílých krvinek (počet neutrofilů před léčbou $<1\ 500$ buněk/ mm^3 – lékař vás o tom bude informovat).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Naveruclif se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou,

- jestliže máte špatnou funkci ledvin;
- jestliže máte závažné jaterní potíže;
- jestliže máte potíže se srdcem.

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte při léčbě s přípravkem Naveruclif jakékoli z následujících potíží. Lékař může ukončit léčbu nebo snížit dávkování:

- jestliže se u Vás objeví nezvyklá tvorba podlitin, krvácení nebo známky infekce, např. bolest v krku nebo horečka;
- jestliže pociťujete znečitlivění, brnění či píchání, citlivost na dotek nebo svalovou slabost;
- jestliže máte problémy s dýcháním, jako je dechová nedostatečnost nebo suchý kašel.

Děti a dospívající

Naveruclif je určen pouze pro dospělé a nemají jej používat děti a dospívající do 18 let.

Další léčivé přípravky a Naveruclif

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, včetně rostlinných přípravků. To proto, že Naveruclif může ovlivňovat působení některých léčivých přípravků. Některé jiné léčivé přípravky mohou také ovlivňovat působení přípravku Naveruclif.

Postupujte s opatrností a poradte se se svým lékařem, pokud užíváte Naveruclif současně s kterýmikoli z následujících léčivých přípravků.

- léky k léčbě infekcí (tj. antibiotika, jako je erythromycin, rifampicin atd.; zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, pokud si nejste jistý(á), zda je lék, který užíváte, antibiotikem), včetně léků k léčbě plísňových infekcí (např. ketokonazol)
- léky pomáhající stabilizovat Vaši náladu, někdy také zvané antidepresiva (např. fluoxetin)
- léky k léčbě záchvatů (epilepsie) (např. karbamazepin, fenytoin)
- léky pomáhající snižovat hladiny tuků v krvi (např. gemfibrozil)
- léky k léčbě pálení žáhy nebo žaludečních vředů (např. cimetidin)
- léky k léčbě HIV a AIDS (např. ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- lék zvaný klopidogrel používaný k prevenci vzniku krevních sraženin

Těhotenství, kojení a plodnost

Paklitaxel může způsobit závažné vrozené vady, a proto nesmí být používán v těhotenství. Před zahájením léčby přípravkem Naveruclif Vám lékař provede těhotenský test.

Ženy v plodném věku mají během léčby přípravkem Naveruclif a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Během užívání přípravku Naveruclif nekojte, neboť není známo, zda léčivá látka paklitaxel přechází do mateřského mléka.

Mužům se doporučuje, aby během léčby a až šest měsíců po ní používali účinnou antikoncepci a nepočali dítě, a aby se před léčbou poradili ohledně konzervace spermatu, protože léčba přípravkem Naveruclif může způsobit trvalou neplodnost.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou po podání přípravku Naveruclif pociťovat únavu nebo závratě. Pokud tyto obtíže zaznamenáte, neřídte dopravní prostředky ani nepoužívejte stroje nebo přístroje.

Jestliže jako součást léčby dostáváte další léky, poradte se se svým lékařem o možnosti řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů.

Naveruclif obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Naveruclif používá

Naveruclif Vám bude v nitrožilní infúzi podávat lékař nebo zdravotní sestra. Dávka, kterou budete dostávat, závisí na velikosti tělesného povrchu a výsledcích krevních testů. Obvyklá dávka přípravku u karcinomu prsu je 260 mg/m² povrchu těla podávaná po dobu 30 minut. Obvyklá dávka přípravku u pokročilého karcinomu slinivky břišní je 125 mg/m² povrchu těla podávaná po dobu 30 minut. Obvyklá dávka přípravku u nemalobuněčného karcinomu plic je 100 mg/m² povrchu těla podávaná po dobu 30 minut.

Jak často budete Naveruclif dostávat?

Při léčbě metastazujícího karcinomu prsu se Naveruclif obvykle podává jednou za každé tři týdny (1. den 21denního cyklu).

Při léčbě pokročilého karcinomu slinivky břišní se Naveruclif podává 1., 8. a 15. den každého 28denního léčebného cyklu. Gemcitabin se podává ihned po podání přípravku Naveruclif.

Při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic se Naveruclif podává jednou za každý týden (tj. 1., 8. a 15. den 21denního cyklu) a karboplatina se podává jednou za každé tři týdny (tj. pouze 1. den každého 21denního cyklu) ihned po podání dávky přípravku Naveruclif.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 lidí:

- Vypadávání vlasů (většina případů vypadávání vlasů nastala do jednoho měsíce po zahájení léčby přípravkem Naveruclif. Pokud k vypadávání vlasů dojde, je u většiny pacientů výrazné (více než 50 %))

- Vyrážka
- Abnormální snížení počtu určitých typů bílých krvinek (neutrofilů, lymfocytů nebo bílých krvinek) v krvi
- Nedostatek červených krvinek
- Snížení počtu krevních destiček v krvi
- Účinek na periferní nervy (bolest, znecitlivění, brnění nebo ztráta citu)
- Bolest v kloubu či kloubech
- Bolesti svalů
- Pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolestivost úst, ztráta chuti k jídlu
- Zvracení
- Slabost a únava, horečka
- Dehydratace, poruchy chuti, úbytek tělesné hmotnosti
- Nízká hladina draslíku v krvi
- Deprese, potíže se spaním
- Bolest hlavy
- Zimnice
- Dýchací potíže
- Závratě
- Otoky sliznic a měkkých tkání
- Zvýšené hodnoty jaterních testů
- Bolest končetin
- Kašel
- Bolest břicha
- Krvácení z nosu

Časté nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až u 1 z 10 lidí:

- Svědění, suchá kůže, vady nehtů
- Infekce, horečka se sníženým počtem určitého typu bílých krvinek (neutrofilů) v krvi, návaly, kvasinková infekce, závažná infekce Vaší krve, která může být zapříčiněná sníženým počtem bílých krvinek
- Snížení počtu všech krvinek
- Bolest na hrudi nebo bolest v krku
- Trávicí potíže, nepříjemné pocity v břiše
- Ucpaný nos
- Bolest zad, bolest kostí
- Zhoršená svalová koordinace nebo potíže při čtení, zvýšená nebo snížená produkce slz, ztráta řas
- Změny srdeční frekvence nebo rytmu, selhání srdce
- Snížený nebo zvýšený krevní tlak
- Zarudnutí nebo otok v místě vpichu jehly
- Stavby úzkosti
- Infekce v plicích
- Infekce v močových cestách
- Ucpaní střeva, zánět tlustého střeva, zánět žlučovodu
- Akutní selhání ledvin
- Zvýšená hladina bilirubinu v krvi
- Vykašlávání krve
- Sucho v ústech, potíže s polykáním
- Svalová slabost
- Rozmazané vidění

Méně časté nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až u 1 ze 100 lidí:

- Nárůst tělesné hmotnosti, zvýšená hodnota laktát dehydrogenázy v krvi, snížená funkce ledvin, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi
- Zhoršení nebo ztráta reflexů, mimovolní pohyby, bolest v okolí nervů, mdloby, závratě při přechodu do vzpřímené polohy, třes, ochrnutí lícního nervu
- Podráždění očí, bolest očí, zarudnutí očí, svědění očí, dvojité vidění, zhoršení vidění, mžitky, rozostřené vidění v důsledku otoku sítnice (cystoidní edém makuly)
- Bolest uší, ušní šelest
- Vykašlávání hlenu, zadýchávání se při chůzi nebo chůzi do schodů, rýma, suchý nos, oslabené dýchání, voda na plicích, ztráta hlasu, krevní sraženiny v plicích, sucho v krku
- Plynatost, žaludeční křeče, bolestivé dásně, vředy na dásních, krvácení z konečníku
- Bolestivé močení, časté močení, krev v moči, neschopnost udržet moč
- Bolest nehtů, lámavost nehtů, vypadávání nehtů, kopřivka, bolest kůže, červené spáleniny od slunce, změna barvy kůže, zvýšení pocení, pocení v noci, bílé skvrny na kůži, vředy, otoky obličeje
- Snížená hladina fosforu v krvi, zadržování tekutin, nízká hladina albuminu v krvi, zvýšená žízeň, snížená hladina vápníku v krvi, snížená hladina cukru v krvi, snížená hladina sodíku v krvi
- Bolest nebo otok v nose, kožní infekce, infekce v důsledku zavedení katétru
- Podlitiny
- Bolest v místě nádoru, odumření nádoru
- Snížení krevního tlaku při přechodu do vzpřímené polohy, studené ruce a nohy
- Obtíže při chůzi, otoky
- Alergická reakce
- Snížené funkce jater, zvětšení jater
- Bolest prsou
- Neklid
- Drobné krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin
- Stav zahrnující rozpad červených krvinek a akutní selhání ledvin

Vzácné nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až u 1 z 1 000 lidí:

- Reakce kůže na jinou látku nebo zánět plic po ozáření
- Krevní sraženiny
- Velmi pomalý pulz, srdeční infarkt
- Prosakování přípravku z žíly do tkání
- Porucha srdečního převodního systému (atrioventrikulární blokáda)

Velmi vzácné nežádoucí účinky se mohou vyskytnout až u 1 z 10 000 lidí:

- Závažný zánět/závažná vyrážka kůže a sliznic (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- Tuhnutí/zesílení kůže (sklerodermie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Naveruclif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužité injekční lahvičky: Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po první rekonstituci má být disperze okamžitě použita. Pokud není použita okamžitě, může být disperze uchovávána v chladničce (při 2 °C – 8 °C) po dobu až 24 hodin v injekční lahvičce, pokud je uchovávána v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovanou disperzi v nitrožilní infuzi lze uchovávat v chladničce (při 2 °C – 8 °C) až 24 hodin, chráněnou před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud je chráněna před světlem, a poté 4 hodiny při 25 °C, pokud není chráněna před světlem.

Za správnou likvidaci veškerého nepoužitého přípravku Naveruclif zodpovídá lékař nebo lékárník.

6. Obsah balení a další informace

Co Naveruclif obsahuje

- Léčivou látkou je paklitaxel. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin. Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.
- Další složkou je lidský albumin (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan), viz bod 2 „Naveruclif obsahuje sodík“.

Jak Naveruclif vypadá a co obsahuje toto balení

Naveruclif se dodává jako bílý až žlutý prášek nebo lyofilizovaný koláč pro infuzní disperzi. Naveruclif je k dispozici ve skleněných injekčních lahvičkách obsahujících 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039,
Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice, Polsko

nebo

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,

Španělsko

Pro další informace k tomuto léčivému přípravku, prosím kontaktujte lokálního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Zdravotničtí pracovníci

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro použití, zacházení a likvidaci

Opatření pro přípravu a podávání

Paklitaxel je cytotoxická protinádorová léčivá látka. Stejně jako u ostatních potenciálně toxických sloučenin je při zacházení s přípravkem Naveruclif nutná zvýšená opatrnost. Je třeba používat rukavice, ochranné brýle a oděv. Dojde-li ke styku disperze přípravku Naveruclif s pokožkou, je třeba zasažené místo neprodleně a důkladně omýt vodou a mýdlem. Jestliže dojde ke styku disperze se sliznicemi, je nutné je důkladně opláchnout vodou. Naveruclif musí připravovat a podávat pouze personál patřičně vyškolený pro zacházení s cytostatiky. S přípravkem Naveruclif nesmějí pracovat těhotné ženy.

Z důvodu možné extravazace se doporučuje v průběhu podávání léčivého přípravku pečlivě sledovat místo infuze, zda nedochází k infiltraci tkání při podávání přípravku. Omezení trvání doby infuze přípravku Naveruclif na 30 minut podle doporučení snižuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků spojených s infuzí.

Rekonstituce a podání přípravku

Naveruclif musí být podáván pod dohledem kvalifikovaného onkologa na pracovištích, která se specializují na podávání cytotoxických léčiv.

Naveruclif je dodáván jako sterilní lyofilizovaný prášek pro rekonstituci před použitím. Jeden mililitr disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin. Rekonstituovaná disperze přípravku Naveruclif se podává nitrožilně pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem.

Sterilní injekční stříkačkou je třeba nejméně po dobu 1 minuty pomalu vstříkovat do injekční lahvičky s přípravkem Naveruclif 20 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Roztok by měl dopadat na vnitřní stěnu injekční lahvičky. Roztok se nesmí vstříkovat přímo na prášek, způsobilo by to napěnění.

Po dokončení vstříkování roztoku nechte lahvičku stát nejméně 5 minut, aby se prášek důkladně navlhčil. Poté lahvičkou jemně a pomalu otáčejte a/nebo převracejte po dobu nejméně 2 minut, dokud se všechny prášek zcela nerozpustí. Musí se zabránit tomu, aby se nevytvořila pěna. Jestliže dojde k napěnění či shluknutí, disperze se musí nechat alespoň 15 minut odstát, než pěna opadne.

Rekonstituovaná disperze má být mléčná a homogenní, bez viditelných sraženin. Může dojít k drobnému usazování rekonstituované disperze. Jestliže jsou vidět sraženiny či usazeniny, injekční lahvičku znovu jemně převracejte, aby se před použitím zajistila kompletní redisperze.

Zkontrolujte, zda disperze v injekční lahvičce neobsahuje částice. Nepodávejte rekonstituovanou disperzi, pokud jsou v injekční lahvičce viditelné částice.

Přesný celkový objem dávky disperze o koncentraci 5 mg/ml pro pacienta je třeba vypočítat a příslušné množství rekonstituovaného přípravku Naveruclif vstříknout do prázdného sterilního vaku pro nitrožilní infuzi z PVC nebo jiného materiálu.

Použití zdravotnických prostředků obsahujících silikonový olej jako lubrikant (tj. stříkaček nebo vaků pro nitrožilní infuzi) k rekonstituci a podání přípravku Naveruclif může mít za následek tvorbu bílkovinných vláken. Podávejte přípravek Naveruclif pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem, abyste se vyvarovali podání těchto vláken. Použití 15 µm filtru odstraní vlákna a nezmění fyzikální ani chemické vlastnosti rekonstituovaného přípravku.

Použití filtrů s velikostí pórů menší než 15 µm může vést k ucpání filtru.

Pro přípravu či podávání infuzí přípravku Naveruclif není nutné použití speciálních nádob nebo souprav bez di(2-ethylhexyl)ftalátů (DEHP).

Po podání se doporučuje propláchnout nitrožilní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Stabilita

Neotevřené injekční lahvičky přípravku Naveruclif jsou stabilní do data vyznačeného na obalu, jestliže jsou uchovávány v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Mráz ani chlad nemají nepříznivý vliv na stabilitu přípravku. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Stabilita rekonstituované disperze v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 až 8 °C v původní krabičce, chráněna před světlem.

Stabilita rekonstituované disperze v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud je chráněna před světlem, a poté 4 hodiny při 25 °C, pokud není chráněna před světlem.

Z mikrobiologického hlediska se však má přípravek použít okamžitě po rekonstituci a naplnění infuzních vaků, pokud metoda rekonstituce a plnění infuzních vaků nezabraňuje riziku mikrobiální kontaminace.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Celková kombinovaná doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku v injekční lahvičce a v infuzním vaku, pokud je uchováván v chladu a chráněn před světlem, je 24 hodin. Infuzní vak poté může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 4 hodin.