

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Naveruclif 5 mg/ml κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση (κόνις για διάλυμα προς έγχυση).

Η ανασυσταθείσα διασπορά έχει pH 6-7,5 και οσμωγραμμομοριακότητα 300-380 mOsm/kg.

Κόνις λευκού έως κίτρινου χρώματος ή λυοφιλοποιημένο κέικ.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με Naveruclif ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν στη θεραπεία πρώτης γραμμής για τη μεταστατική νόσο και για τους οποίους δεν ενδείκνυται η συνήθης, περιέχουσα ανθρακυκλίνη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Naveruclif σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα του παγκρέατος.

Το Naveruclif σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για δυναμικά θεραπευτική χειρουργική επέμβαση και/ή ακτινοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Naveruclif πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού ογκολόγου σε μονάδες που ειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων. Δεν θα πρέπει να υποκαθίσταται από ή με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

Δοσολογία

Καρκίνος του μαστού

Η συνιστώμενη δόση του Naveruclif είναι 260 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

Προσαρμογές δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου του μαστού

Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (επίπεδο ουδετερόφιλων <500 κύτταρα/mm³ για μία εβδομάδα ή περισσότερο) ή σοβαρή αισθητική νευροπάθεια κατά τη θεραπεία με Naveruclif, η δόση πρέπει να μειώνεται στα 220 mg/m² στους επόμενους κύκλους θεραπείας. Μετά από υποτροπή σοβαρής ουδετεροπενίας ή σοβαρής αισθητικής νευροπάθειας, η δόση πρέπει να μειώνεται περαιτέρω στα 180 mg/m². Το Naveruclif δεν πρέπει να χορηγείται έως ότου το επίπεδο των ουδετερόφιλων

επανέλθει στην τιμή >1.500 κύτταρα/ mm^3 . Για την αισθητική νευροπάθεια 3ου Βαθμού, αναστείλανε τη θεραπεία έως ότου βελτιωθεί σε 1ου ή 2ου Βαθμού και κατόπιν μειώστε τη δόση για όλους τους επόμενους κύκλους θεραπείας.

Αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Η συνιστώμενη δόση του Naveruclif σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη είναι 125 mg/m^2 χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών. Η ταυτόχρονη συνιστώμενη δόση της γεμισιταβίνης είναι 1.000 mg/m^2 χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του Naveruclif τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Προσαρμογές δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος

Πίνακας 1: Μειώσεις του επιπέδου δόσης για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Επίπεδο δόσης	Δόση του Naveruclif (mg/m^2)	Δόση της γεμισιταβίνης (mg/m^2)
Πλήρης δόση	125	1000
1 ^η μείωση του επιπέδου δόσης	100	800
2 ^η μείωση του επιπέδου δόσης	75	600
Εάν απαιτείται επιπρόσθετη μείωση δόσης	Διακοπή θεραπείας	Διακοπή θεραπείας

Πίνακας 2: Τροποποιήσεις δόσης για ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία κατά την έναρξη ενός κύκλου ή κατά τη διάρκεια ενός κύκλου για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Ημέρα κύκλου	Αριθμός ANC (κύτταρα/mm ³)		Αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα/mm ³)	Δόση του Naveruclif	Δόση της γεμισιταβίνης
Ημέρα 1	< 1.500	Ή	< 100.000	Καθυστερήστε τις δόσεις μέχρι την ανάρρωση	
Ημέρα 8	≥ 500 αλλά < 1.000	Ή	≥ 50.000 αλλά < 75.000	Μειώστε τις δόσεις 1 επίπεδο δόσης	
	< 500	Ή	< 50.000	Αναστεύετε τις δόσεις	
Ημέρα 15: Εάν οι δόσεις της Ημέρας 8 χορηγήθηκαν χωρίς τροποποίηση:					
Ημέρα 15	≥ 500 αλλά < 1.000	Ή	≥ 50.000 αλλά < 75.000	Χορηγήστε το επίπεδο δόσης της Ημέρας 8 και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Μειώστε τις δόσεις 1 επίπεδο δόσης από τις δόσεις της Ημέρας 8	
	< 500	Ή	< 50.000	Αναστεύετε τις δόσεις	
Ημέρα 15: Εάν οι δόσεις της Ημέρας 8 μειώθηκαν:					
Ημέρα 15	≥ 1.000	ΚΑΙ	≥ 75.000	Επιστρέψτε στα επίπεδα δόσης της Ημέρας 1 και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Χορηγήστε τις ίδιες δόσεις με της Ημέρας 8	
	≥ 500 αλλά < 1.000	Ή	≥ 50.000 αλλά < 75.000	Χορηγήστε τα επίπεδα δόσης της Ημέρας 8 και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Μειώστε τις δόσεις 1 επίπεδο δόσης από τις δόσεις της Ημέρας 8	
	< 500	Ή	< 50.000	Αναστεύετε τις δόσεις	
Ημέρα 15: Εάν οι δόσεις της Ημέρας 8 αναστάλησαν:					
Day 15	≥ 1.000	ΚΑΙ	≥ 75.000	Επιστρέψτε στα επίπεδα δόσης της	

				Ημέρας 1 και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Μειώστε τις δόσεις 1 επίπεδο δόσης από τις δόσεις της Ημέρας 1
	≥ 500 αλλά < 1.000	Ή	$\geq 50,000$ but $< 75,000$	Μειώστε 1 επίπεδο δόσης και συνεχίστε με αυξητικούς παράγοντες WBC Ή Μειώστε τις δόσεις 2 επίπεδα δόσης από τις δόσεις της Ημέρας 1
	< 500	Ή	< 50.000	Αναστείλετε τις δόσεις

Συντμήσεις: ANC=Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC=Absolute Neutrophil Count), WBC=λευκά αιμοσφαίρια (WBC=white blood cell)

Πίνακας 3: Τροποποιήσεις δόσης για άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Ανεπιθύμητη Αντίδραση Φαρμάκου (ADR)	Δόση του Naveruclif	Δόση της γεμισιταβίνης
Εμπύρετη Ουδετεροπενία: 3ου ή 4ου Βαθμού	Αναστείλετε τις δόσεις μέχρι να υποχωρήσει ο πυρετός και ο αριθμός των ANC να γίνει ≥ 1.500 , ξαναρχίστε στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ^α	
Περιφερική Νευροπάθεια: 3ου ή 4ου Βαθμού	Αναστείλετε τη δόση μέχρι να βελτιωθεί σε ≤ 1 ου Βαθμού, ξαναρχίστε στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ^α	Χορηγήστε την ίδια δόση
Δερματική Τοξικότητα: 2ου ή 3ου Βαθμού	Μειώστε στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ^α , διακόψτε τη θεραπεία εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (ADR) δεν υποχωρεί	
Γαστρεντερική Τοξικότητα: Βλεννογονίτιδα 3ου Βαθμού ή διάρροια	Αναστείλετε τις δόσεις μέχρι να βελτιωθεί σε ≤ 1 ου Βαθμού, ξαναρχίστε στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης ^α	

α. Βλ. Πίνακα 1 για μειώσεις του επιπέδου δόσης

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα:

Η συνιστώμενη δόση του Naveruclif είναι 100 mg/m^2 χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 21 ημερών. Η συνιστώμενη δόση της καρβοπλατίνης είναι $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ μόνο την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών, ξεκινώντας αμέσως μετά το τέλος της χορήγησης του Naveruclif.

Προσαρμογές δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα:

Το Naveruclif δεν θα πρέπει να χορηγείται την Ημέρα 1 του κύκλου έως ότου ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3 και ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι ≥ 100.000 κύτταρα/ mm^3 . Για κάθε επόμενη εβδομαδιαία δόση του Naveruclif, οι ασθενείς πρέπει να έχουν $\text{ANC} \geq 500$ κύτταρα/ mm^3 και αιμοπετάλια > 50.000 κύτταρα/ mm^3 ή η δόση να αναστέλλεται έως ότου ανακάμψουν οι τιμές. Όταν οι τιμές ανακάμψουν, ξαναρχίστε τη δοσολογία την επόμενη εβδομάδα, σύμφωνα με τα κριτήρια στον Πίνακα 4. Μειώστε την επόμενη δόση μόνο αν τα κριτήρια στον Πίνακα 4 πληρούνται.

Πίνακας 4: Μειώσεις δόσης για αιματολογικές τοξικότητες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Αιματολογική Τοξικότητα	Εμφάνιση	Δόση του Naveruclif (mg/m^2) ¹	Δόση της καρβοπλατίνης ($\text{AUC mg} \cdot \text{min/mL}$) ¹
Ναδίρ $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$ με ουδετεροπενικό πυρετό $> 38^\circ\text{C}$	Πρώτη	75	4,5
	Δεύτερη	50	3,0
	Τρίτη	Διακόψτε τη θεραπεία	

Η Καθυστέρηση του επόμενου κύκλου λόγω επιμένουσας ουδετεροπενίας² (Ναδίρ ANC <1.500/mm³) Η Ναδίρ ANC <500/mm³ για > 1 εβδομάδα			
Nadir platelets <50,000/mm ³	Πρώτη	75	4,5
	Δεύτερη	Διακόψτε τη θεραπεία	

¹Την Ημέρα 1 του κύκλου 21 ημερών μειώστε τη δόση του Naveruclif και της καρβοπλατίνης ταυτόχρονα. Τις Ημέρες 8 ή 15 του κύκλου 21 ημερών μειώστε τη δόση του Naveruclif. Μειώστε τη δόση της καρβοπλατίνης στον επόμενο κύκλο.

²Μέγιστος αριθμός 7 ημερών μετά την προγραμματισμένη δόση της Ημέρας 1 του επόμενου κύκλου.

Για τη δερματική τοξικότητα 2ου ή 3ου Βαθμού, τη διάρροια 3ου Βαθμού ή τη βλεννογονίτιδα 3ου Βαθμού, διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η τοξικότητα βελτιωθεί σε ≤1ου Βαθμού, και κατόπιν ξαναρχίστε τη θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές στον Πίνακα 5. Για την περιφερική νευροπάθεια ≥ Βαθμού 3, αναστείλατε τη θεραπεία έως ότου υποχωρήσει σε ≤1ου Βαθμού. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης στους επόμενους κύκλους, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές στον Πίνακα 5. Για κάθε άλλη μη αιματολογική τοξικότητα 3ου ή 4ου Βαθμού, διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η τοξικότητα βελτιωθεί σε ≤2ου Βαθμού, και κατόπιν ξαναρχίστε τη θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Μειώσεις δόσης για μη αιματολογικές τοξικότητες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Μη αιματολογική Τοξικότητα	Εμφάνιση	Δόση του Naveruclif (mg/m ²) ¹	Δόση της καρβοπλατίνης (AUC mg·min/mL) ¹
Δερματική τοξικότητα 2ου ή 3ου Βαθμού Διάρροια 3ου Βαθμού Βλεννογονίτιδα 3ου Βαθμού Περιφερική νευροπάθεια ≥3ου Βαθμού Κάθε άλλη μη αιματολογική τοξικότητα 3ου ή 4ου Βαθμού	Πρώτη	75	4,5
	Δεύτερη	50	3,0
	Τρίτη	Διακόψτε τη θεραπεία	
Δερματική τοξικότητα 4ου Βαθμού, διάρροια ή βλεννογονίτιδα	Πρώτη	Διακόψτε τη θεραπεία	

¹Την Ημέρα 1 του κύκλου 21 ημερών μειώστε τη δόση του Naveruclif και της καρβοπλατίνης ταυτόχρονα. Τις Ημέρες 8 ή 15 του κύκλου 21 ημερών μειώστε τη δόση του Naveruclif. Μειώστε τη δόση της καρβοπλατίνης στον επόμενο κύκλο.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται προσαρμογές δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη > 1 έως ≤ 1,5 x ULN και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] ≤ 10 x ULN), ανεξάρτητα από την ένδειξη. Χορηγήστε δόσεις ίδιες με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη > 1,5 έως ≤ 5 x ULN και AST ≤ 10 x ULN), συνιστάται μείωση της δόσης κατά 20%. Η μειωμένη δόση μπορεί να αυξηθεί κλιμακωτά έως τη δόση των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, εάν ο ασθενής ανέχεται τη θεραπεία για τουλάχιστον δύο κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Για ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έχουν μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να επιτρέπουν συστάσεις δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Για ασθενείς με συνολική χολερυθρίνη > 5 x ULN ή AST > 10 x ULN, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή ώστε να επιτρέπουν συστάσεις δοσολογίας, ανεξάρτητα από την ένδειξη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης του Naveruclif για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥30 έως <90 ml/min). Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να συσταθούν τροποποιήσεις δόσεων του Naveruclif σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστώνται περαιτέρω μειώσεις της δοσολογίας, εκτός από εκείνες που ισχύουν για όλους τους ασθενείς, για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Από τους 229 ασθενείς στην τυχαιοποιημένη μελέτη που έλαβαν μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων για τον καρκίνο του μαστού, το 13% ήταν ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών και < 2% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν παρουσιάστηκαν τοξικότητες με μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Ωστόσο, μια μεταγενέστερη ανάλυση σε 981 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων για μεταστατικό καρκίνο του μαστού, εκ των οποίων το 15% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 2% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών, έδειξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης επίσταξης, διάρροιας, αφυδάτωσης, κόπωσης και περιφερικού οιδήματος σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Από τους 421 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος στην τυχαιοποιημένη μελέτη που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισταβίνη, το 41% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 10% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και γεμισταβίνη, υπήρξε μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος ηλικίας 75 ετών και άνω θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Από τους 514 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στην τυχαιοποιημένη μελέτη που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, το 31% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 3,5% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Συμβλήματα μυελοκαταστολής, συμβλήματα περιφερικής νευροπάθειας και αρθραλγία ήταν πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνης σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα τα οποία χρησιμοποιούν δεδομένα από 125 ασθενείς με προχωρημένου σταδίου συμπαγείς όγκους, υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ουδετεροπενίας εντός του πρώτου κύκλου θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του μεταστατικού καρκίνου του μαστού ή του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος ή του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Τρόπος χορήγησης

Το Naveruclif προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγήστε την ανασυσταθείσα διασπορά Naveruclif ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης στο οποίο ενσωματώνεται φίλτρο των 15 μm . Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εξασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς με επίπεδο ουδετερόφιλων κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας <1.500 κύτταρα/ mm^3 .

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Naveruclif είναι πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων που ενδεχομένως να έχει σημαντικά διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες σε σύγκριση με άλλες μορφές της πακλιταξέλης (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Δεν θα πρέπει να υποκαθίσταται από ή με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων συμβαμάτων αναφυλακτικών αντιδράσεων με θανατηφόρα έκβαση. Σε περίπτωση εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας, πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, να αρχίσει συμπτωματική θεραπεία ενώ δεν πρέπει να χορηγηθεί εκ νέου πακλιταξέλη στον ασθενή.

Αιματολογία

Η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων προκαλεί συχνά καταστολή του μυελού των οστών (ιδιαίτερα ουδετεροπενία). Η ουδετεροπενία είναι δοσοεξαρτώμενη και δοσοπεριοριστικής τοξικότητας. Η συγκέντρωση των αιμοσφαιρίων πρέπει να παρακολουθείται συχνά κατά τη θεραπεία με Naveruclif. Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν επαναληπτικούς κύκλους θεραπείας με Naveruclif έως ότου το επίπεδο των ουδετερόφιλων επανέλθει στην τιμή >1.500 κύτταρα/ mm^3 και τα αιμοπετάλια στην τιμή >100.000 κύτταρα/ mm^3 (βλ. παράγραφο 4.2).

Νευροπάθεια

Η αισθητική νευροπάθεια εμφανίζεται συχνά με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, αν και η ανάπτυξη σοβαρών συμπτωμάτων είναι λιγότερο συχνή. Η εμφάνιση αισθητικής νευροπάθειας 1ου ή 2ου Βαθμού δεν απαιτεί γενικά μείωση της δόσης. Όταν το Naveruclif χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, σε περίπτωση ανάπτυξης αισθητικής νευροπάθειας 3ου Βαθμού, συνιστάται η αναστολή της θεραπείας έως τη μείωση της σοβαρότητας σε 1ου ή 2ου Βαθμού, και κατόπιν η μείωση της δόσης για όλους τους επόμενους κύκλους θεραπείας με Naveruclif (βλ. παράγραφο 4.2). Για τη χρήση του Naveruclif σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, σε περίπτωση ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας 3ου Βαθμού ή άνω, αναστείλετε την χορήγηση του Naveruclif και συνεχίστε τη θεραπεία με γεμισιταβίνη στην ίδια δόση. Ξαναρχίστε το Naveruclif σε μειωμένη δόση όταν η περιφερική νευροπάθεια βελτιωθεί σε 0ου ή 1ου Βαθμού (βλ. παράγραφο 4.2). Για τη χρήση του Naveruclif σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη, σε περίπτωση εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας 3ου Βαθμού ή άνω, η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται έως τη βελτίωση σε μηδενικού ή 1ου Βαθμού, και κατόπιν να μειώνεται η δόση για όλους τους επόμενους κύκλους θεραπείας με Naveruclif και καρβοπλατίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Σηψαιμία

Σηψαιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό 5% σε ασθενείς με ή χωρίς ουδετεροπενία που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη. Επιπλοκές λόγω του υποκείμενου καρκίνου του παγκρέατος, ειδικά απόφραξη των χοληφόρων ή παρουσία ενδοπροθέσεων των χοληφόρων, προσδιορίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει πυρετό (ανεξάρτητα από τον αριθμό των ουδετερόφιλων), ξεκινήστε θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Για εμπύρετη ουδετεροπενία, αναστείλετε το Naveruclif και τη γεμισιταβίνη μέχρι να υποχωρήσει ο πυρετός και ο αριθμός των ANC να γίνει ≥ 1.500 κύτταρα/ mm^3 , κατόπιν ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένα επίπεδα δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε στο 1% των ασθενών όταν η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία και στο 4% των ασθενών όταν η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με τη γεμισιταβίνη. Παρακολουθήστε στενά όλους τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Αφού αποκλείσετε τη λοιμώδη αιτιολογία και μετά τη διάγνωση της πνευμονίτιδας, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Naveruclif και γεμισιταβίνη και ξεκινήστε αμέσως κατάλληλη θεραπεία και υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Επειδή η τοξικότητα της πακλιταξέλης μπορεί να αυξηθεί στην περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας, η χορήγηση του Naveruclif σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να διενεργείται με προσοχή. Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, ειδικά από μυελοκαταστολή. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν ανάπτυξη σοβαρής μυελοκαταστολής.

Το Naveruclif δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν συνολική χολερυθρίνη $> 5 \times \text{ULN}$ ή AST $> 10 \times \text{ULN}$. Επιπλέον, το Naveruclif δεν συνιστάται σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έχουν μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times \text{ULN}$ και AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (βλ. παράγραφο 5.2).

Καρδιοτοξικότητα

Σπάνιες αναφορές συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας έχουν παρατηρηθεί μεταξύ ατόμων που λαμβάνουν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Τα περισσότερα από τα άτομα αυτά είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε καρδιοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ανθρακυκλίνες ή είχαν ιστορικό υποκείμενης καρδιακής νόσου. Έτσι, οι ασθενείς που λαμβάνουν Naveruclif πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά από ιατρούς για τυχόν εκδήλωση καρδιακών συμβαμάτων.

Μεταστάσεις του ΚΝΣ

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι μεταστάσεις στο ΚΝΣ γενικά δεν ελέγχονται καλά μέσω συστηματικής χημειοθεραπείας.

Γαστρεντερικά συμπτώματα

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ναυτία, έμετο και διάρροια μετά τη χορήγηση του Naveruclif, μπορούν να λάβουν θεραπεία με τους κοινά χρησιμοποιούμενους αντιεμετικούς και αντιδιαρροϊκούς παράγοντες.

Οφθαλμικές διαταραχές

Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (Cystoid macular oedema, CMO) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Ασθενείς με επηρεασμένη όραση θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωστεί CMO, η θεραπεία με Naveruclif θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω

Για ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, δεν έχει αποδειχθεί όφελος για τη θεραπεία συνδυασμού της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και της γεμισιταβίνης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη. Στους πολύ ηλικιωμένους (≥ 75 ετών) που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και γεμισιταβίνη, υπήρξε μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων και ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών τοξικοτήτων, της περιφερικής νευροπάθειας, της μειωμένης όρεξης και της αφυδάτωσης. Ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος ηλικίας 75 ετών και άνω θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά σχετικά με την ικανότητά τους να ανεχθούν το Naveruclif σε συνδυασμό με τη γεμισιταβίνη δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην φυσική κατάσταση, τις συννοσηρότητες και τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Άλλες

Μολονότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα, δεν έχει καταδειχθεί σαφές όφελος αναφορικά με την παρατεταμένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος με φυσιολογικά επίπεδα του CA 19-9 πριν από την έναρξη της θεραπείας με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και γεμισιταβίνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ερλοτινίμη δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με το Naveruclif σε συνδυασμό με τη γεμισιταβίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της πακλιταξέλης καταλύεται μερικώς από τα ισοένζυμα CYP2C8 και CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, απουσία ΦΚ μελέτης αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της πακλιταξέλης ταυτόχρονα με φάρμακα, τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν είτε το CYP2C8 είτε το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά ιμιδαζόλης, ερυθρομυκίνη, φλουοξετίνη, γεμφιβροζίλη, κλοπιδογρέλη, σιμετιδίνη, ριτοναβίρη, σακινάβιρη, ινδιναβίρη και νεφναβίρη) επειδή η τοξικότητα της πακλιταξέλης μπορεί να αυξηθεί λόγω υψηλότερης έκθεσης στην πακλιταξέλη. Η χορήγηση της πακλιταξέλης ταυτόχρονα με φάρμακα, τα οποία είναι γνωστό ότι επάγουν είτε το CYP2C8 είτε το CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη) δεν συνιστάται, επειδή η αποτελεσματικότητα μπορεί να έχει μειωθεί λόγω χαμηλότερης έκθεσης στην πακλιταξέλη.

Η πακλιταξέλη και η γεμισιταβίνη δεν έχουν κοινή μεταβολική οδό. Η κάθαρση της πακλιταξέλης καθορίζεται κυρίως από το μεταβολισμό μέσω CYP2C8 και CYP3A4 που ακολουθείται από απέκκριση μέσω της χολής, ενώ η γεμισιταβίνη αδρανοποιείται από την απαμινάση της κυτιδίνης που ακολουθείται από απέκκριση στα ούρα. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Naveruclif και της γεμισιταβίνης δεν έχουν αξιολογηθεί στον άνθρωπο.

Διεξήχθη μια φαρμακοκινητική μελέτη με την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και την καρβοπλατίνη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και της καρβοπλατίνης.

Το Naveruclif ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, σε συνδυασμό με γεμισταβίνη για το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος ή σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.1).

Το Naveruclif δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έξι μήνες μετά από τη λήψη θεραπείας με Naveruclif. Στους άνδρες ασθενείς με συντρόφους γυναίκες αναπαραγωγικής ικανότητας συνιστάται να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφύγουν να τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Naveruclif και για τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την τελευταία δόση του Naveruclif.

Κύηση

Είναι πολύ περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της πακλιταξέλης στην ανθρώπινη κύηση. Υπάρχουν υπόνοιες ότι η πακλιταξέλη προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμασία κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Naveruclif. Το Naveruclif δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγική ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της μητέρας απαιτεί θεραπεία με πακλιταξέλη.

Θηλασμός

Η πακλιταξέλη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η πακλιταξέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των ενδεχόμενων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη, το Naveruclif αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων προκάλεσε στειρότητα σε αρσενικούς ποντικούς (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, η ανδρική και γυναικεία γονιμότητα ενδέχεται να μειωθεί. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν ειδικό για τη διατήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία, λόγω του ενδεχόμενου μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης στη θεραπεία με Naveruclif.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πακλιταξέλη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η πακλιταξέλη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση (πολύ συχνή) και ζάλη (συχνή) που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν ή να χρησιμοποιούν μηχανήματα εάν νιώθουν κουρασμένοι ή ζαλισμένοι.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων υπήρξαν η ουδετεροπενία, η περιφερική νευροπάθεια, η αρθραλγία/μυαλγία και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 6 αναφέρει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε οποιαδήποτε δόση και για οποιαδήποτε ένδειξη κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών (N = 789), η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη για το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα από την κλινική δοκιμή φάσης III (N = 421), η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από την κλινική δοκιμή φάσης III (N = 514) και από τη χρήση μετά από την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων

	Μονοθεραπεία (N=789)	Θεραπεία συνδυασμού με γεμισιταβίνη (N=421)	Θεραπεία συνδυασμού με καρβοπλατίνη (N=514)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
<i>Συχνές:</i>	Λοίμωξη, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, μόλυνση των θυλακίων, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, καντιντίαση, κολπίτιδα	Σηψαιμία, πνευμονία, καντιντίαση του στόματος	Πνευμονία, βρογχίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
<i>Όχι συχνές:</i>	Σηψαιμία ¹ , ουδετεροπενική σηψαιμία ¹ , πνευμονία, καντιντίαση του στόματος, ρινοφαρυγγίτιδα, κυτταρίτιδα, απλός έρπης, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, μυκητιασική λοίμωξη, λοίμωξη οφειλόμενη σε καθετήρα, λοίμωξη της θέσης ένεσης		Σηψαιμία, καντιντίαση του στόματος
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)			

Όχι συχνές:	Νέκρωση του όγκου, μεταστατικό άλγος		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές:	Καταστολή του μυελού των οστών, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, λεμφοπενία	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία	Ουδετεροπενία ³ , θρομβοπενία ³ , αναιμία ³ , λευκοπενία ³
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πανκυτταροπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία
Όχι συχνές:		Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα	Πανκυτταροπενία
Σπάνιες:	Πανκυτταροπενία		
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος			
Όχι συχνές:	Υπερευαισθησία		Υπερευαισθησία σε φάρμακο, υπερευαισθησία
Σπάνιες:	Σοβαρή υπερευαισθησία ¹		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			
Πολύ συχνές:	Ανορεξία	Αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία	Μειωμένη όρεξη
Συχνές:	Αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία		Αφυδάτωση
Όχι συχνές:	Υποφωσφοραιμία, κατακράτηση υγρών, υπολευκωματιναιμία, πολυδιψία, υπεργλυκαιμία, υπασβεστιαίμια, υπογλυκαιμία, υπονατρίαίμια		
Μη γνωστές:	Σύνδρομο λύσης όγκου ¹		
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Πολύ συχνές:		Κατάθλιψη, αϋπνία	
Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος	Άγχος	
Όχι συχνές:	Ανησυχία		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές:	Περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια, υπαισθησία, παραισθησία	Περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, κεφαλαλγία, δυσγευσία	Περιφερική νευροπάθεια
Συχνές:	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ζάλη, περιφερική κινητική νευροπάθεια, αταξία, κεφαλαλγία, αισθητηριακή διαταραχή, υπνηλία, δυσγευσία		Ζάλη, κεφαλαλγία, δυσγευσία
Όχι συχνές:	Πολυνευροπάθεια, έλλειψη αντανάκλαστικών, συγκοπή, ορθοστατική ζάλη, δυσκινησία, υποαντανάκλαστικότητα, νευραλγία, νευροπαθητικός πόνος, τρόμος, αισθητηριακή απώλεια	Παράλυση της 7 ^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας	
Μη γνωστές:	Παραλύσεις κρανιακού νεύρου πολλαπλές ¹		
Διαταραχές του οφθαλμού			
Συχνές:	Όραση θαμπή, δακρύρροια αυξημένη, ξηροφθαλμία, ξηρά	Δακρύρροια αυξημένη	Όραση θαμπή

	κερατοεπιπεφυκίτιδα, μαδάρωση		
<i>Όχι συχνές:</i>	Μειωμένη οπτική οξύτητα, μη φυσιολογική όραση, ερεθισμός οφθαλμού, άλγος του οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, οπτική διαταραχή, κνησμός οφθαλμού, κερατίτιδα	Κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας	
<i>Σπάνιες:</i>	Κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας ¹		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			
<i>Συχνές:</i>	Τλιγγος		
<i>Όχι συχνές:</i>	Εμβοές, ωταλγία		
Καρδιακές διαταραχές			
<i>Συχνές:</i>	Αρρυθμία, ταχυκαρδία, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυκαρδία	
<i>Σπάνιες:</i>	Καρδιακή ανακοπή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, κολποκοιλιακός αποκλεισμός ¹ , βραδυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές			
<i>Συχνές:</i>	Υπέρταση, λεμφοίδημα, ερυθρίαση, εξάψεις	Υπόταση, υπέρταση	Υπόταση, υπέρταση
<i>Όχι συχνές:</i>	Υπόταση, ορθοστατική υπόταση, περιφερική αίσθηση ψυχρού	Ερυθρίαση	Ερυθρίαση
<i>Σπάνιες:</i>	Θρόμβωση		
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου			
<i>Πολύ συχνές:</i>		Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας	Δύσπνοια
<i>Συχνές:</i>	Διάμεση πνευμονίτιδα ² , δύσπνοια, επίσταξη, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, βήχας, ρινίτιδα, ρινόρροια	Πνευμονίτιδα, ρινική συμφόρηση	Αιμόπτυση, επίσταξη, βήχας
<i>Όχι συχνές:</i>	Πνευμονική εμβολή, πνευμονική θρομβοεμβολή, υπεζωκοτική συλλογή, δύσπνοια μετά κόπωσης, συμφόρηση παραρρινίου κόλπου, μειωμένοι αναπνευστικοί ήχοι, παραγωγικός βήχας, αλλεργική ρινίτιδα, βράγχος, ρινική συμφόρηση, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου, συρίττουςα αναπνοή	Ξηρός λαιμός, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου	Πνευμονίτιδα
<i>Μη γνωστές:</i>	Πάρεση φωνητικών χορδών ¹		
Γαστρεντερικές διαταραχές			
<i>Πολύ συχνές:</i>	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα

Συχνές:	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, υπαισθησία του στόματος	Απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, κολίτιδα, στοματίτιδα, ξηροστομία	Στοματίτιδα, δυσπεψία, δυσφαγία, κοιλιακό άλγος
Όχι συχνές:	Αιμορραγία ορθού, δυσφαγία, μετεωρισμός, γλωσσοδυνία, ξηροστομία, άλγος των ούλων, υδαρή κόπρανα, οισοφαγίτιδα, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, στοματική εξέλκωση, στοματικό άλγος		
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Συχνές:		Χολαγγειίτιδα	Υπερχολερυθριναιμία
Όχι συχνές:	Ηπατομεγαλία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα	Αλωπεκία, εξάνθημα	Αλωπεκία, εξάνθημα
Συχνές:	Κνησμός, ξηροδερμία, διαταραχή ονύχων, ερύθημα, χρώση/δυσχρωματισμός ονύχων, υπέρχρωση δέρματος, ονυχόλυση, μεταβολές ονύχων	Κνησμός, ξηροδερμία, διαταραχή ονύχων	Κνησμός, διαταραχή ονύχων
Όχι συχνές:	Αντίδραση φωτοευαισθησίας, κνίδωση, δερματικός πόνος, γενικευμένος κνησμός, κνησμώδες εξάνθημα, διαταραχή δέρματος, διαταραχή μελάγχρωσης, υπεριδρωσία, τέλεια απόπτωση των ονύχων, ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, δερματίτιδα, νυκτερινοί ιδρώτες, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, λεύκη, υποτρίχωση, ευαισθησία κοίτης όνυχα, δυσανεξία όνυχα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, βλάβη δέρματος, οίδημα προσώπου		Αποφολίδωση δέρματος, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση
Πολύ σπάνιες:	Σύνδρομο Stevens-Johnson ¹ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση ¹		
Μη γνωστές:	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας ^{1, 4} , σκληρόδερμα ¹		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία	Αρθραλγία, μυαλγία, άλγος σε άκρο	Αρθραλγία, μυαλγία
Συχνές:	Οσφυαλγία, πόνος σε άκρο, οστικός πόνος, μυϊκές κράμπες, άλγος σε άκρο	Μυϊκή αδυναμία, οστικός πόνος	Οσφυαλγία, άλγος σε άκρο, μυοσκελετικός πόνος
Όχι συχνές:	Άλγος θωρακικού τοιχώματος, μυϊκή αδυναμία, αυχεναλγία, άλγος βουβώνων, μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικό άλγος,		

	άλγος στα πλευρά, δυσφορία άκρου, μυική αδυναμία		
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος			
<i>Συχνές:</i>		Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
<i>Όχι συχνές:</i>	Αιματοουρία, δυσουρία, συχνουρία, νυκτουρία, πολυουρία, ακράτεια ούρων	Αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
<i>Όχι συχνές:</i>	Μαστοδυνία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
<i>Πολύ συχνές:</i>	Κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία	Κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία, περιφερικό οίδημα, ρίγη	Κόπωση, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα
<i>Συχνές:</i>	Αίσθημα κακουχίας, λήθαργος, αδυναμία, περιφερικό οίδημα, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος, ρίγη, οίδημα, ελαττωμένη φυσική κατάσταση, θωρακικό άλγος, γριπώδης συνδρομή, υπερπυρεξία	Αντίδραση στη θέση έγχυσης	Πυρεξία, θωρακικό άλγος
<i>Όχι συχνές:</i>	Θωρακική δυσφορία, μη φυσιολογικό βάδισμα, διόγκωση, αντίδραση της θέσης ένεσης		Φλεγμονή βλεννογόνου, εξαγγείωση της θέσης έγχυσης, φλεγμονή της θέσης έγχυσης, εξάνθημα στη θέση έγχυσης
<i>Σπάνιες:</i>	Εξαγγείωση		
Διερευνήσεις			
<i>Πολύ συχνές:</i>		Σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	
<i>Συχνές:</i>	Σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
<i>Όχι συχνές:</i>	Αυξημένη αρτηριακή πίεση, σωματικό βάρος αυξημένο, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένος φώσφορος αίματος, μειωμένο κάλιο αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη		
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			

Όχι συχνές:	Θλάση		
Σπάνιες:	Φαινόμενο από αναμνηστική ακτινοβολία, πνευμονία από ακτινοβολία		

¹Όπως αναφέρθηκε κατά την παρακολούθηση της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων μετά την κυκλοφορία.

²Η συχνότητα της πνευμονίτιδας υπολογίζεται με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα σε 1.310 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές που έλαβαν μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων για καρκίνο του μαστού και για άλλες ενδείξεις.

³Βάσει εργαστηριακών αξιολογήσεων: μέγιστος βαθμός μυελοκαταστολής (πληθυσμός υπό θεραπεία).

⁴Σε ορισμένους ασθενείς που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε καπεσιταβίνη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ενότητα αυτή περιλαμβάνει τις πιο συχνές και κλινικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με ένεση πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αξιολογήθηκαν σε 229 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 260 mg/m² πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες στη βασική φάσης III κλινική μελέτη (μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αξιολογήθηκαν σε 421 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη (125 mg/m² πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη σε δόση 1.000 mg/m² που χορηγήθηκε τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών) και 402 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη και έλαβαν συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων /γεμισιταβίνη).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αξιολογήθηκαν σε 514 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (100 mg/m² πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων που χορηγήθηκε τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 21 ημερών σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη που χορηγήθηκε την Ημέρα 1 κάθε κύκλου) στην τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III (πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων /καρβοπλατίνη). Η τοξικότητα των ταξάνων που αναφέρθηκε από ασθενείς αξιολογήθηκε με τις 4 υποκλίμακες του ερωτηματολογίου για τη Λειτουργική Αξιολόγηση της Θεραπείας του Καρκίνου (FACT)-Ταξάνη. Χρησιμοποιώντας ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, 3 από τις 4 υποκλίμακες (περιφερική νευροπάθεια, πόνος χέρια/πόδια και ακοή) ευνόησαν την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και την καρβοπλατίνη ($p \leq 0,002$). Για την άλλη υποκλίμακα (οίδημα), δεν υπήρχε διαφορά στα σκέλη της θεραπείας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων /γεμισιταβίνη

Σηψαιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό 5% των ασθενών με ή χωρίς ουδετεροπενία που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη κατά τη διεξαγωγή μιας δοκιμής σε αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Από τις 22 περιπτώσεις σηψαιμίας που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, οι 5 είχαν θανατηφόρο έκβαση. Επιπλοκές λόγω του υποκείμενου καρκίνου του παγκρέατος, ειδικά απόφραξη των χοληφόρων ή παρουσία ενδοπροθέσεων των χοληφόρων, προσδιορίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει πυρετό (ανεξάρτητα από τον αριθμό των ουδετερόφιλων), ξεκινήστε θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Για εμπύρετη ουδετεροπενία, αναστείλετε το Navenclif και τη γεμισιταβίνη μέχρι να υποχωρήσει ο πυρετός και ο αριθμός των ANC

να γίνει ≥ 1.500 κύτταρα/mm³, κατόπιν ξαναρχίστε τη θεραπεία σε μειωμένα επίπεδα δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η ουδετεροπενία ήταν η πλέον αξιοσημείωτη σημαντική αιματολογική τοξικότητα (αναφέρθηκε στο 79% των ασθενών) και ήταν ταχέως αναστρέψιμη και δόσοεξαρτώμενη. Λευκοπενία αναφέρθηκε στο 71% των ασθενών. Ουδετεροπενία 4ου Βαθμού (<500 κύτταρα/mm³) εμφανίστηκε στο 9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε σε τέσσερις ασθενείς υπό θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Αναιμία (Hb < 10 g/dl) παρατηρήθηκε στο 46% των ασθενών που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και σε τρεις περιπτώσεις ήταν σοβαρής μορφής (Hb < 8 g/dl). Λεμφοπενία παρατηρήθηκε στο 45% των ασθενών.

πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνη

Ο Πίνακας 7 παρέχει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των εργαστηριακώς ανιχνευμένων αιματολογικών ανωμαλιών για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη ή με γεμισιταβίνη.

Πίνακας 7: Εργαστηριακώς ανιχνευμένες αιματολογικές ανωμαλίες σε δοκιμή για το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

	Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (125 mg/ m ²)/γεμισιταβίνη		Γεμισιταβίνη	
	1ου-4ου Βαθμού (%)	3ου-4ου Βαθμού (%)	1ου-4ου Βαθμού (%)	3ου-4ου Βαθμού (%)
Αναιμία ^{α,β}	97	13	96	12
Ουδετεροπενία ^{α,β}	73	38	58	27
Θρομβοπενία ^{β,γ}	74	13	70	9

^α405 ασθενείς αξιολογήθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνη

^β388 ασθενείς αξιολογήθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με γεμισιταβίνη

^γ404 ασθενείς αξιολογήθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνη

Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνη

Αναιμία και θρομβοπενία αναφέρθηκαν πιο συχνά στο σκέλος της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και στο σκέλος της καρβοπλατίνης από ότι στο σκέλος του Taxol και της καρβοπλατίνης (54% έναντι 28% και 45% έναντι 27%, αντίστοιχα).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Γενικά, η συχνότητα και σοβαρότητα της νευροτοξικότητας ήταν δόσοεξαρτώμενη σε ασθενείς που ελάμβαναν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Περιφερική νευροπάθεια (ιδιαίτερα αισθητική νευροπάθεια 1ου ή 2ου Βαθμού) παρατηρήθηκε στο 68% των ασθενών που ελάμβαναν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων με το 10% εξ αυτών να είναι 3ου Βαθμού και καμία περίπτωση 4ου Βαθμού.

Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνη

Για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, ο διάμεσος χρόνος για την πρώτη εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας 3ου Βαθμού ήταν 140 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση κατά

τουλάχιστον 1 βαθμό ήταν 21 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση από περιφερική νευροπάθεια 3ου Βαθμού σε 0ου ή 1ου Βαθμού ήταν 29 ημέρες. Από τους ασθενείς με διακοπή της θεραπείας λόγω περιφερικής νευροπάθειας, 44% (31/70 ασθενείς) μπόρεσαν να ξαναρχίσουν την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε μειωμένη δόση. Κανείς από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη δεν είχε περιφερική νευροπάθεια 4ου Βαθμού.

Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνη

Για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και καρβοπλατίνη, ο διάμεσος χρόνος για την πρώτη εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας σχετιζόμενης με τη θεραπεία 3ου Βαθμού ήταν 121 ημέρες, και ο διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση της περιφερικής νευροπάθειας σχετιζόμενης με τη θεραπεία από 3ου Βαθμού σε 1ου Βαθμού ήταν 38 ημέρες. Κανείς από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και καρβοπλατίνη δεν εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια 4ου Βαθμού.

Διαταραχές του οφθαλμού

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές, κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης, μειωμένης οπτικής οξύτητας λόγω κυστοειδούς οιδήματος ωχράς κηλίδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές, και διαταραχές του μεσοθωρακίου

Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων /γεμισιταβίνη

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ποσοστό 4% με τη χρήση της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη. Από τις 17 περιπτώσεις πνευμονίτιδας που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, 2 είχαν μοιραία κατάληξη. Παρακολουθήστε στενά όλους τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας.

Αφού αποκλείσετε τη λοιμώδη αιτιολογία και μετά τη διάγνωση της πνευμονίτιδας, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία με Naveruclif και γεμισιταβίνη και ξεκινήστε αμέσως κατάλληλη θεραπεία και υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Ναυτία εμφανίστηκε στο 29% των ασθενών και διάρροια στο 25% των ασθενών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Αλωπεκία παρατηρήθηκε στο > 80% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Η πλειοψηφία των περιστατικών αλωπεκίας εμφανίστηκε σε λιγότερο από ένα μήνα μετά την έναρξη της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Αναμένεται έντονη απώλεια μαλλιών $\geq 50\%$ για την πλειοψηφία των ασθενών που παρουσιάζει αλωπεκία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων – μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Αρθραλγία εμφανίστηκε στο 32% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, και στο 6% των περιπτώσεων ήταν σοβαρής μορφής. Μυαλγία εμφανίστηκε στο 24% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, και στο 7% των περιπτώσεων ήταν σοβαρής μορφής. Τα συμπτώματα ήταν συνήθως παροδικά, εμφανίζονταν συνήθως τρεις ημέρες

μετά τη χορήγηση της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και υποχωρούσαν εντός μίας εβδομάδας.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης

Μονοθεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων –

μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Αναφέρθηκαν εξασθένιση/κόπωση στο 40% των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη μελέτη συμμετείχαν 106 ασθενείς, 104 εκ των οποίων ήταν παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Κάθε ασθενής εκδήλωσε τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία και πυρεξία. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε πάνω από 2 ασθενείς ήταν πυρεξία, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα και έμετος. Δεν εντοπίστηκαν νέες ενδείξεις ασφάλειας στον περιορισμένο αριθμό παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με πακλιταξέλη. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η θεραπεία πρέπει να κατευθυνθεί στις σημαντικότερες αναμενόμενες τοξικότητες, που είναι η καταστολή μυελού οστών, η βλεννογονίτιδα και η περιφερική νευροπάθεια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, φυτικά αλκαλοειδή και άλλα φυσικά προϊόντα, ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD01

Μηχανισμός δράσης

Η πακλιταξέλη είναι ένας παράγοντας αντι-μικροσωληνίσκων που προάγει τη συνάθροιση μικροσωληνίσκων από διμερή τουμπουλίνης και σταθεροποιεί τους μικροσωληνίσκους μέσω αποτροπής του αποπολυμερισμού. Αυτή η σταθεροποίηση έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της φυσιολογικής δυναμικής αναδιοργάνωσης του δικτύου μικροσωληνίσκων που είναι απαραίτητη για τη ζωτικής σημασίας ενδιάμεση φάση και τις μιτωτικές κυτταρικές λειτουργίες. Επιπλέον, η πακλιταξέλη οδηγεί στη δημιουργία μη φυσιολογικών διατάξεων ή «δεσμών» μικροσωληνίσκων καθ' όλη τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, καθώς και πολλαπλών αστέρων μικροσωληνίσκων κατά τη διάρκεια της μίτωσης.

Το Naveruclif περιέχει νανοσωματίδια ανθρώπινης λευκωματίνης ορού-πακλιταξέλης μεγέθους περίπου 180 nm, όπου η πακλιταξέλη είναι παρούσα σε μια μη-κρυσταλλική άμορφη κατάσταση. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα νανοσωματίδια διαχωρίζονται ταχέως σε διαλυτά σύμπλοκα πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη μεγέθους περίπου 10 nm. Η λευκωματίνη είναι γνωστή

ως μεσολαβητής ενδοθηλιακής διακυττάρωσης διαμέσου καβεοσωμάτων των συστατικών του πλάσματος και μελέτες *in vitro* επέδειξαν ότι η παρουσία λευκωματίνης ενισχύει τη μεταφορά της πακλιταξέλης μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Διατυπώνεται η υπόθεση ότι για αυτή την ενισχυμένη διανεδοθηλιακή μεταφορά διαμέσου καβεοσωμάτων μεσολαβεί ο υποδοχέας gp-60 της λευκωματίνης και ότι υπάρχει ενισχυμένη συσσώρευση πακλιταξέλης στην περιοχή του όγκου λόγω της Εκκρινόμενης Πρωτεΐνης Πλούσιας Οξεικά σε Κυστεΐνη που δεσμεύεται με τη λευκωματίνη (πρωτεΐνη SPARC).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος του μαστού

Διατίθενται δεδομένα από 106 ασθενείς που προέκυψαν από δύο ανοικτής επισημάνσης μελέτες μονού σκέλους και από 454 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία τυχαιοποιημένης συγκριτικής μελέτης Φάσης III, για να υποστηρίξουν τη χρήση της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Αυτές οι πληροφορίες παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανοικτής επισημάνσης μελέτες μονού σκέλους

Σε μία μελέτη, η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων χορηγήθηκε ως έγχυση διάρκειας 30 λεπτών σε δόση 175 mg/m² σε 43 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η δεύτερη δοκιμή χρησιμοποίησε μια δόση των 300 mg/m² σε έγχυση 30 λεπτών σε 63 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία χωρίς προ-θεραπεία με στεροειδή ή προγραμματισμένη υποστήριξη με G-CSF. Οι κύκλοι θεραπείας χορηγήθηκαν σε διαστήματα 3 εβδομάδων. Τα ποσοστά απόκρισης σε όλους τους ασθενείς ήταν 39,5% (95% CI: 24,9% -54,2%) και 47,6% (95% CI: 35,3% - 60,0%), αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος εξέλιξης της νόσου ήταν 5,3 μήνες (175 mg/m², 95% CI: 4,6 – 6,2 μήνες) και 6,1 μήνες (300 mg/m², 95% CI: 4,2 – 9,8 μήνες).

Τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη

Αυτή η πολυκεντρική δοκιμή έλαβε χώρα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία κάθε 3 εβδομάδες με πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία, είτε ως πακλιταξέλη σε διαλυτή 175 mg/m² μέσω χορήγησης έγχυσης 3 ωρών με προληπτική φαρμακευτική αγωγή για την αποφυγή υπερευαισθησίας (N = 225), είτε ως πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων 260 mg/m² μέσω χορήγησης έγχυσης 30 λεπτών χωρίς προληπτική αγωγή (N = 229).

Εξήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών παρουσίασε επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης (ECOG 1 ή 2) κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Το 79% παρουσίασε σπλαχνικές μεταστάσεις και το 76% παρουσίασε > 3 θέσεις μεταστάσεων. Δεκατέσσερα τοις εκατό των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Το 27% είχε λάβει χημειοθεραπεία μόνο ως επικουρική θεραπεία, το 40% μόνο για τη μεταστατική φάση και το 19% σε αμφοτέρους τη μεταστατική και την επικουρική φάση. Πενήντα εννέα τοις εκατό έλαβαν φάρμακο μελέτης ως δεύτερης ή μεγαλύτερης από τη δεύτερης γραμμής θεραπεία. Εβδομήντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχε εκτεθεί στο παρελθόν σε ανθρακυκλίνες.

Τα αποτελέσματα για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου, και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία >1^{ης} γραμμής, παρουσιάζονται παρακάτω.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, το μέσο χρόνο για την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου όπως αποτιμήθηκαν από τον ερευνητή

Μεταβλητή αποτελεσματικότητας	Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (260 mg/m ²)	Πακλιταξέλη σε διαλύτη (175 mg/m ²)	τιμή p
<i>Ποσοστό ανταπόκρισης [95% CI] (%)</i>			
Θεραπεία >1 ^{ης} γραμμής	26,5 [18,98, 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54, 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Μέσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου [95% CI] (εβδομάδες)</i>			
Θεραπεία >1 ^{ης} γραμμής	20,9 [15,7, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου [95% CI] (εβδομάδες)</i>			
Θεραπεία >1 ^{ης} γραμμής	20,6 [15,6, 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0, 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>* Επιβίωση [95% CI] (εβδομάδες)</i>			
Θεραπεία >1 ^{ης} γραμμής	56,4 [45,1, 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0, 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Αυτά τα δεδομένα βασίζονται στην Αναφορά Κλινικής Μελέτης: Προσθήκη CA012 0, Τελικό, με ημερομηνία 23 Μαρτίου 2005

^aΤεστ Chi-squared

^bΤεστ Log-rank

Διακόσιοι είκοσι εννέα ασθενείς που έλαβαν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή αξιολογήθηκαν για την ασφάλεια. Η νευροτοξικότητα στην πακλιταξέλη αξιολογήθηκε μέσω βελτίωσης ενός βαθμού για ασθενείς που εμφάνιζαν περιφερική νευροπάθεια 3ου Βαθμού σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η φυσική πορεία της περιφερικής νευροπάθειας έως την υποχώρηση στη γραμμή αναφοράς λόγω της συσσωρευτικής τοξικότητας του της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων μετά από > 6 κύκλους θεραπείας δεν αξιολογήθηκε και παραμένει άγνωστη.

Αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη διεξήχθη σε 861 ασθενείς για τη σύγκριση της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνης έναντι της μονοθεραπείας με γεμισιταβίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων χορηγήθηκε σε ασθενείς (N = 431) ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30-40 λεπτών σε δόση 125 mg/m² ακολουθούμενη από γεμισιταβίνη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30-40 λεπτών σε δόση 1.000 mg/m² χορηγούμενη τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών. Στο συγκριτικό σκέλος της θεραπείας, η μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη χορηγήθηκε σε ασθενείς (N = 430) σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση και σχήμα. Η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την ανάπτυξη μιας μη αποδεκτής τοξικότητας. Από τους 431 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη, η πλειοψηφία των ασθενών (93%) ήταν λευκοί, 4% ήταν μαύροι και 2% ήταν Ασιάτες. Το 16% των ασθενών είχε φυσική κατάσταση κατά τη κλίμακα Karnofsky (KPS) της τάξης του 100, το 42% των ασθενών είχε KPS της τάξης του 90, το 35% των ασθενών είχε KPS της τάξης του 80, το 7% των ασθενών είχε KPS της τάξης του 70 και <1% των ασθενών είχε KPS κάτω του 70. Ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, με ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου και/ή διαταραχών του συνδετικού ιστού και/ή διάμεση πνευμονοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς έλαβαν μια διάμεση διάρκεια θεραπείας 3,9 μηνών στο σκέλος της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνης και 2,8 μηνών στο σκέλος

της γεμισταβίνης. Το 32% των ασθενών στο σκέλος της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισταβίνης σε σύγκριση με το 15% των ασθενών στο σκέλος της γεμισταβίνης έλαβε θεραπεία 6 ή περισσότερων μηνών. Για τον πληθυσμό που υποβλήθηκε σε θεραπεία, η διάμεση σχετική ένταση της δόσης για τη γεμισταβίνη ήταν 75% στο σκέλος της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισταβίνης και 85% στο σκέλος της γεμισταβίνης. Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων ήταν 81%. Μια υψηλότερη διάμεση αθροιστική δόση γεμισταβίνης χορηγήθηκε στο σκέλος της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισταβίνης (11.400 mg/m²) όταν συγκρίθηκε με το σκέλος της γεμισταβίνης (9.000 mg/m²).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), και τα δύο αξιολογημένα από ανεξάρτητη, κεντρική, τυφλή ακτινολογική εξέταση χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες γραμμές RECIST (Έκδοση 1.0).

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (125 mg/m ²)/γεμισταβίνη (N=431)	Γεμισταβίνη (N=430)
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων (%)	333 (77)	359 (83)
Διάμεση συνολική επιβίωση, μήνες (95% CI)	8,5 (7,89, 9,53)	6,7 (6,01, 7,23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^α	0,72 (0,617, 0,835)	
P-τιμή ^β	<0,0001	
Ποσοστό επιβίωσης % (95% CI) στο		
Έτος 1	35% (29,7, 39,5)	22% (18,1, 26,7)
Έτος 2	9% (6,2, 13,1)	4% (2,3, 7,2)
75 ^ο εκατοστημόριο Συνολική επιβίωση (μήνες)	14,8	11,4
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Θάνατος ή εξέλιξη, n (%)	277 (64)	265 (62)
Διάμεση Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, μήνες (95% CI)	5,5 (4,47, 5,95)	3,7 (3,61, 4,04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^α	0,69 (0,581, 0,821)	
P-τιμή ^β	<0,0001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		
Επιβεβαιωμένη πλήρης ή μερική συνολική ανταπόκριση, 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-τιμή (τεστ Chi-squared)	<0.0001	

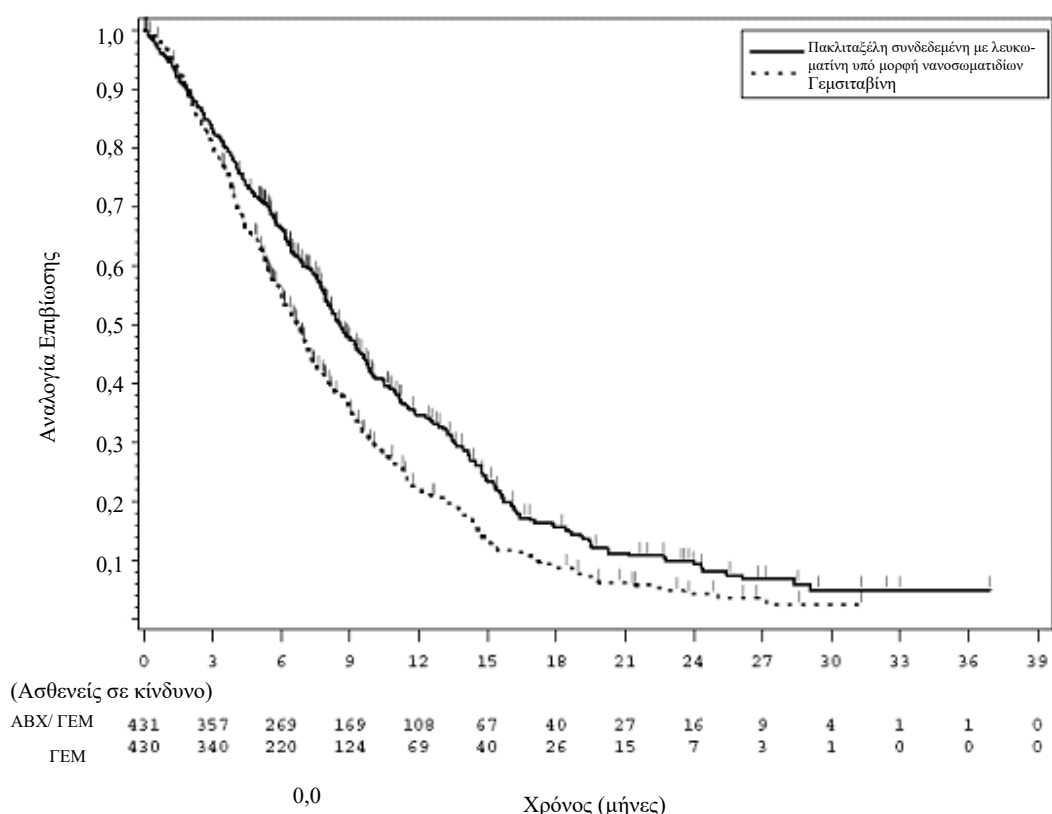
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR_{A+G/G} = αναλογία κινδύνου πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων+γεμισταβίνης/γεμισταβίνης, p_{A+G/pG} = αναλογία ποσοστού ανταπόκρισης πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων +γεμισταβίνης/γεμισταβίνης

^aΣτρωματοποιημένο μοντέλο αναλογίας κινδύνου Cox

^βΣτρωματοποιημένο τεστ log-rank, στρωματοποιημένο ανά γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική έναντι άλλων), KPS (70 έως 80 έναντι 90 έως 100) και παρουσία μετάστασης ήπατος (ναι έναντι όχι).

Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη OS για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνη έναντι γεμισιταβίνης μόνη της, με αύξηση 1,8 μηνών στη διάμεση OS, συνολική μείωση 28% του κινδύνου θανάτου, βελτίωση 59% στην επιβίωση στο έτος 1 και βελτίωση 125% στα ποσοστά επιβίωσης στο έτος 2.

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Οι επιδράσεις της θεραπείας στη OS ευνόησαν το σκέλος της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνης στην πλειοψηφία των προκαθορισμένων υποομάδων (συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της KPS, της γεωγραφικής περιοχής, της πρωταρχικής θέσης του καρκίνου του παγκρέατος, του σταδίου κατά τη διάγνωση, της εμφάνισης ηπατικών μεταστάσεων, της εμφάνισης περιτοναϊκής καρκινώματος, της προηγούμενης διαδικασίας Whipple, της παρουσίας ενδοπροθέσεων των χοληφόρων κατά την έναρξη, της παρουσίας πνευμονικών μεταστάσεων και του αριθμού των θέσεων των μεταστάσεων). Για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών στα σκέλη της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνης και της γεμισιταβίνης η αναλογία κινδύνου επιβίωσης (HR) ήταν 1,08 (95% CI 0,653, 1,797). Για ασθενείς με φυσιολογικά αρχικά επίπεδα CA 19-9 η αναλογία κινδύνου επιβίωσης (HR) ήταν 1,07 (95% CI 0,692, 1,661).

Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/γεμισιταβίνη έναντι γεμισιταβίνης μόνη της, με αύξηση 1,8 μηνών στη διάμεση PFS.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη διεξήχθη σε 1.052 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα Σταδίου IIb/IV που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Η μελέτη συνέκρινε την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη έναντι της πακλιταξέλης σε διαλύτη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Πάνω από το 99% των ασθενών είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ή 1. Αποκλείστηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα νευροπάθεια ≥ 2 ου Βαθμού ή με σοβαρούς ιατρικούς παράγοντες κινδύνου που αφορούσαν οποιοδήποτε από τα κύρια συστήματα οργάνων. Η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων χορηγήθηκε στους ασθενείς (N=521) ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών σε δόση 100 mg/m² τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 21 ημερών, χωρίς καμία προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με στεροειδή και χωρίς προφυλακτική θεραπεία με τον παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Ξεκινώντας αμέσως μετά το τέλος της χορήγησης της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, η καρβοπλατίνη σε δόση AUC = 6 mg•min/ml χορηγήθηκε ενδοφλεβίως μόνο την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών. Η πακλιταξέλη σε διαλύτη χορηγήθηκε στους ασθενείς (N=531) σε δόση 200 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 3 ωρών με συνήθη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, ακολουθούμενη αμέσως από την καρβοπλατίνη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση AUC = 6 mg•min/ml. Κάθε φάρμακο χορηγήθηκε την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών. Σε αμφότερα τα σκέλη της μελέτης η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 6 κύκλους θεραπείας σε αμφότερα τα σκέλη της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη αντικειμενική επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση με βάση μια ανεξάρτητη, κεντρική, τυφλή ακτινολογική εξέταση χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες γραμμές RECIST (Έκδοση 1.0). Οι ασθενείς στο σκέλος πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνης είχαν σημαντικά υψηλότερο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος ελέγχου: 33% έναντι 25%, $p = 0,005$ (Πίνακας 10). Υπήρξε μια σημαντική διαφορά στο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στο σκέλος πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικού τύπου (N=450, 41% έναντι 24%, $p < 0,001$), ωστόσο αυτή η διαφορά δεν ερμηνεύτηκε ως διαφορά στην PFS ή την OS. Δεν υπήρξε καμία διαφορά στο ORR μεταξύ των σκελών της θεραπείας σε ασθενείς με μη πλακώδη ιστολογικό τύπο (N=602, 26% έναντι 25%, $p = 0,808$).

Πίνακας 10: Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης σε τυχαιοποιημένη δοκιμή μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (100 mg/m ² /εβδομάδα) + καρβοπλατίνη(N=521)	Πακλιταξέλη σε διαλύτη (200 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες) + καρβοπλατίνη (N=531)
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης (ανεξάρτητη επισκόπηση)		
Επιβεβαιωμένη πλήρης ή μερική συνολική ανταπόκριση, 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-τιμή ^a	0,005	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, $HR_{A/T}$ = αναλογία κινδύνου της πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνης προς πακλιταξέλη σε διαλύτη/καρβοπλατίνη,
 p_A/p_T = αναλογία ποσοστού ανταπόκρισης της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνης προς πακλιταξέλη σε διαλύτη/καρβοπλατίνη.
^aΗ P τιμή βασίζεται σε ένα τεστ chi square.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (με τυφλή αξιολόγηση ακτινολόγου) και τη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας. Διεξήχθη μια ανάλυση μη κατωτερότητας για τις PFS και OS, με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας της τάξης του 15%. Το κριτήριο μη κατωτερότητας πληρούνταν για αμφότερες τις PFS και OS, με το άνω όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για τις σχετιζόμενες αναλογίες κινδύνου να είναι λιγότερο από 1,176 (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Αναλύσεις μη κατωτερότητας για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση σε τυχαιοποιημένη δοκιμή μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας			Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (100 mg/m ² /εβδομάδα) + καρβοπλατίνη (N=521)	Πακλιταξέλη σε διαλύτη (200 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες) + καρβοπλατίνη (N=531)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ^a (ανεξάρτητη επισκόπηση)				
Θάνατος ή εξέλιξη, n (%)	429 (82%)		442 (83%)	
Διάμεση PFS (95% CI) (μήνες)	6,8 (5,7, 7,7)		6,5 (5,7, 6,9)	
HRA/T (95% CI)	0,949 (0,830, 1,086)			
Συνολική Επιβίωση				
Αριθμός θανάτων, n (%)	360 (69%)		384 (72%)	
Διάμεση OS (95% CI) (μήνες)	12,1 (10,8, 12,9)		11,2 (10,3, 12,6)	
HRA/T (95,1% CI)	0,922 (0,797, 1,066)			

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HRA/T = αναλογία κινδύνου πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνης προς πακλιταξέλη σε διαλύτη/καρβοπλατίνη,
 p_A/p_T = αναλογία ποσοστού ανταπόκρισης πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων/καρβοπλατίνης προς πακλιταξέλη σε διαλύτη/καρβοπλατίνη.
^aΣύμφωνα με τις μεθοδολογικές εκτιμήσεις του EMA για το καταληκτικό σημείο της PFS, δεν χρησιμοποιήθηκαν οι παρατηρήσεις που έλειπαν ή η έναρξη επόμενης νέας θεραπείας για λογοκρισία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Στην πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, προσδιορισμού της δόσης μελέτη ABI-007-PST-001 Φάσης 1/2, για την αξιολόγηση της ασφάλειας, ανεκτικότητας και προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας της εβδομαδιαίας χορήγησης πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 106 ασθενείς ηλικίας ≥ 6 μηνών έως ≤ 24 ετών.

Στη Φάση 1 της μελέτης, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 64 ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών και καθορίστηκε η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) στα 240 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, τις Ημέρες 1, 8 και 15 του κάθε κύκλου 28 ημερών.

Στη Φάση 2 της μελέτης, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 42 ασθενείς βάσει σχεδιασμού δύο σταδίων minimax κατά Simon, ηλικίας από 6 μηνών έως 24 ετών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό σάρκωμα Ewing, νευροβλάστωμα ή ραβδομυοσάρκωμα, για την αξιολόγηση της αντινεοπλασματικής δράσης, η οποία αξιολογήθηκε βάσει του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR). Από τους 42 ασθενείς, 1 ήταν ηλικίας < 2, 27 ήταν ηλικίας ≥ 2 έως < 12, 12 ήταν ηλικίας ≥ 12 έως < 18 και 2 ενήλικες ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 έως 24 ετών.

Στους ασθενείς χορηγήθηκε η MTD για 2 κύκλους κατά μέσο όρο. Από τους 41 ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στο στάδιο 1, 1 ασθενής της ομάδας με ραβδομυοσάρκωμα (N=14) παρουσίασε επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση με αποτέλεσμα ORR της τάξης του 7,1% (95% CI: 0,2, 33,9). Δεν παρατηρήθηκε επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση σε κανέναν ασθενή της ομάδας με σάρκωμα Ewing (N=13) ή νευροβλάστωμα (N=14). Κανένα από τα σκέλη της μελέτης δεν συνέχισε στο στάδιο 2, γιατί δεν πληρούνταν η καθορισμένη από το πρωτόκολλο προδιαγραφή των ≥ 2 ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση.

Τα αποτελέσματα αναφορικά με τη μέση συνολική επιβίωση, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου παρακολούθησης 1 έτους, ήταν 32,1 εβδομάδες (95% CI: 21,4, 72,9), 32 εβδομάδες (95% CI: 12, μη τεκμηριωμένο) και 19,6 εβδομάδες (95% CI: 4, 25,7) για τις ομάδες με σάρκωμα Ewing, νευροβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα, αντίστοιχα.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συναφές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, αποφασίστηκε ότι η πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων ως μονοθεραπεία δεν έχει σημαντική κλινική δραστηριότητα, ούτε όφελος επιβίωσης που να δικαιολογεί την περαιτέρω ανάπτυξη στον παιδιατρικό πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της συνολικής πακλιταξέλης μετά από εγχύσεις 30 και 180 λεπτών πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε επίπεδα δόσης από 80 έως 375 mg/m² καθορίστηκαν στις κλινικές μελέτες. Η έκθεση στην πακλιταξέλη (AUC) αυξήθηκε γραμμικά από 2.653 έως 16.736 ng.hr/ml μετά από δόση από 80 έως 300 mg/m².

Σε μια μελέτη με ασθενείς με προχωρημένου σταδίου συμπαγείς όγκους, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της πακλιταξέλης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε δόση 260 mg/m² διάρκειας 30 λεπτών συγκρίθηκαν με αυτές μετά από δόση 175 mg/m² της ένεσης πακλιταξέλης σε διαλύτη και με διάρκεια έγχυσης πάνω από 3 ώρες. Με βάση μια μη-διαμερισματική φαρμακοκινητική ανάλυση, η κάθαρση της πακλιταξέλης στο πλάσμα με την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων ήταν μεγαλύτερη (43%) απ' ό,τι μετά από έγχυση πακλιταξέλης σε διαλύτη και ο όγκος κατανομής ήταν επίσης μεγαλύτερος (53%). Δεν υπήρχαν διαφορές στους τελικούς χρόνους ημιζωής.

Σε μια μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης με 12 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ενδοφλέβια χορήγηση πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων στα 260 mg/m², οι διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών στο AUC ήταν 19% (εύρος = 3,21%-37,70%). Δεν υπήρχε ένδειξη συσσώρευσης της πακλιταξέλης με πολλαπλά σχήματα θεραπείας.

Κατανομή

Μετά από χορήγηση πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, η πακλιταξέλη κατανέμεται ομοιόμορφα μέσα στα κύτταρα του αίματος και το πλάσμα και δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (94%).

Η πρωτεϊνική δέσμευση της πακλιταξέλης μετά από τη χορήγηση πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων αξιολογήθηκε με υπερδιήθηση σε μια ενδοατομική συγκριτική μελέτη. Το κλάσμα ελεύθερης πακλιταξέλης ήταν σημαντικά ψηλότερο με την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων (6,2%) σε σύγκριση με την πακλιταξέλη με διαλύτη (2,3%). Αυτό οδήγησε σε σημαντικά ψηλότερη έκθεση σε μη-δεσμευμένη πακλιταξέλη με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε σύγκριση με πακλιταξέλη σε διαλύτη, παρότι η συνολική έκθεση είναι συγκρίσιμη. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η πακλιταξέλη δεν παγιδεύεται σε μικύλλια Cremophor EL πράγμα που συμβαίνει με την πακλιταξέλη σε διαλύτη. Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, μελέτες *in vitro* για τη δέσμευση των ανθρώπινων πρωτεϊνών ορού, (με χρήση πακλιταξέλης σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,1 έως 50 µg/ml), υποδηλώνουν ότι η παρουσία σιμετιδίνης, ρανιτιδίνης, δεξαμεθαζόνης, ή διφενυδραμίνης δεν επηρέασε τη δέσμευση της πακλιταξέλης με πρωτεΐνη.

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, ο ολικός όγκος κατανομής είναι περίπου 1.741 L. Ο μεγάλος όγκος κατανομής υποδηλώνει εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή και/ή πρόσδεση της πακλιταξέλης στους ιστούς.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, μελέτες *in vitro* με μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος και τομές ιστών έδειξαν ότι η πακλιταξέλη μεταβολίζεται κυρίως σε 6α-υδροξυπακλιταξέλη και σε δύο ήσσονες μεταβολίτες, 3'-p-υδροξυπακλιταξέλη και 6α-3'-p-διυδροξυπακλιταξέλη. Ο σχηματισμός αυτών των υδροξυλιωμένων μεταβολιτών καταλύεται από τα CYP2C8, CYP3A4, και αμφότερα τα ισοένζυμα CYP2C8 και CYP3A4, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, μετά από έγχυση 260 mg/m² πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων για 30 λεπτά, η μέση τιμή της συνολικής απέκκρισης αναλλοίωτης δραστικής ουσίας στα ούρα ήταν ίση με το 4% της συνολικής δόσης που χορηγήθηκε με λιγότερο από το 1% ως μεταβολίτες 6α-υδροξυπακλιταξέλης και 3'-p-υδροξυπακλιταξέλης, υποδεικνύοντας εκτεταμένη μη νεφρική κάθαρση. Η πακλιταξέλη απομακρύνεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού και χολικής απέκκρισης.

Στο εύρος της κλινικής δόσης των 80 έως 300 mg/m², η μέση κάθαρση της πακλιταξέλης στο πλάσμα κυμαίνεται από 13 έως 30 L/h/m² και η μέση τελική ημιζωή κυμαίνεται από 13 έως 27 ώρες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική πληθυσμού της πακλιταξέλης συνδεδεμένης με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων μελετήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου συμπαγείς όγκους. Αυτή η ανάλυση περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=130) και προϋπάρχουσα ήπια (n=8), μέτρια (n=7) ή σοβαρή (n=5) ηπατική δυσλειτουργία (σύμφωνα με τα κριτήρια του NCI Organ Dysfunction Working Group). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη >1 έως ≤1,5 x ULN) δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της πακλιταξέλης. Ασθενείς με μέτρια (συνολική χολερυθρίνη >1,5 έως ≤3 x ULN) ή σοβαρή (συνολική χολερυθρίνη >3 έως ≤5 x ULN) ηπατική δυσλειτουργία παρουσιάζουν μείωση 22% έως 26% στο μέγιστο ρυθμό αποβολής της πακλιταξέλης και αύξηση περίπου 20% στη μέση AUC της πακλιταξέλης, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει καμία επίδραση στη μέση C_{max} της πακλιταξέλης. Επιπλέον, η αποβολή της πακλιταξέλης δείχνει αντίστροφη συσχέτιση με τη συνολική χολερυθρίνη και θετική συσχέτιση με τη λευκωματίνη του ορού.

Τα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ηπατικής λειτουργίας (όπως υποδεικνύεται από την αρχική λευκωματίνη ή το επίπεδο της συνολικής χολερυθρίνης) και της ουδετεροπενίας, μετά την προσαρμογή για την έκθεση σε πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Δεν διατίθενται φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς με συνολική χολερυθρίνη $>5 \times \text{ULN}$ ή για ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού περιελάμβανε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($n=65$) και προϋπάρχουσα ήπια ($n=61$), μέτρια ($n=23$) ή σοβαρή ($n=1$) νεφρική δυσλειτουργία (σύμφωνα με τα κριτήρια του προσχεδίου οδηγιών του FDA του 2010). Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως $<90 \text{ ml/min}$) δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στο μέγιστο ρυθμό αποβολής και τη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της πακλιταξέλης. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και δεν διατίθενται για ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων περιελάμβανε ασθενείς, των οποίων η ηλικία κυμάνθηκε από 24 έως 85 έτη, και δείχνει ότι η ηλικία δεν επηρεάζει σημαντικά το μέγιστο ρυθμό αποβολής και τη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της πακλιταξέλης.

Φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα τα οποία χρησιμοποιούν δεδομένα από 125 ασθενείς με προχωρημένου σταδίου συμπαγείς όγκους, υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ουδετεροπενίας εντός του πρώτου κύκλου θεραπείας, μολονότι η έκθεση της πακλιταξέλης στο πλάσμα δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της πακλιταξέλης μετά από 30 λεπτά ενδοφλέβιας χορήγησης σε επίπεδα δόσης 120 mg/m^2 έως 270 mg/m^2 προσδιορίστηκε σε 64 ασθενείς ($2 \leq 18$ ετών) κατά τη Φάση 1 της μελέτης Φάσης 1/2, σε υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς παιδιατρικούς συμπαγείς όγκους. Μετά την αύξηση της δόσολογίας από 120 σε 270 mg/m^2 , η μέση $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ και η C_{max} της πακλιταξέλης κυμαίνονταν από 8867 έως $14361 \text{ ng}\cdot\text{hr/ml}$ και από 3488 έως 8078 ng/ml , αντίστοιχα.

Οι μέγιστες κανονικοποιημένες ως προς τη δόση τιμές έκθεσης στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμες σε όλο το φάσμα δόσεων που μελετήθηκαν. Εντούτοις, οι συνολικές κανονικοποιημένες ως προς τη δόση τιμές έκθεσης στο φάρμακο ήταν συγκρίσιμες μόνο σε δόσεις μεταξύ 120 mg/m^2 και 240 mg/m^2 , με χαμηλότερη κανονικοποιημένη ως προς τη δόση AUC_{∞} σε επίπεδο δόσης των 270 mg/m^2 . Στη ΜΤD των 240 mg/m^2 , η μέση κάθαρση ήταν $19,1 \text{ L/h}$ και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν $13,5$ ώρες.

Σε παιδιά και εφήβους ασθενείς, η έκθεση στην πακλιταξέλη αυξήθηκε με την υψηλότερη δόσολογία και η εβδομαδιαία έκθεση στο φάρμακο ήταν υψηλότερη απ' ό,τι σε ενήλικες ασθενείς.

Άλλοι ενδογενείς παράγοντες

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού για την πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων υποδεικνύουν ότι το φύλο, η φυλή (Ασιάτες έναντι Λευκών) και ο τύπος των συμπαγών όγκων δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση (AUC και C_{max}) της πακλιταξέλης. Ασθενείς βάρους 50 kg είχαν περίπου 25% χαμηλότερη AUC πακλιταξέλης από εκείνους με βάρος 75 kg . Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι ασαφής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση της πακλιταξέλης δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, με βάση την ήδη υπάρχουσα δημοσιευμένη βιβλιογραφία, η πακλιταξέλη είναι ενδεχομένως καρκινογόνος και γενotoξικός παράγοντας σε κλινικές δόσεις, με βάση το φαρμακοδυναμικό μηχανισμό δράσης της. Η πακλιταξέλη έχει επιδείξει ότι είναι κλαστογόνα *in vitro* (χρωμοσωμικές εκτροπές σε ανθρώπινα

λεμφοκύτταρα) και *in vivo* (τεστ μικροπυρήνων σε ποντίκια). Η πακλιταξέλη έχει επιδείξει ότι είναι γενοτοξική *in vivo* (τεστ μικροπυρήνων σε ποντίκια), αλλά δεν προκάλεσε μεταλλαξιογένεση στο τεστ Ames ή στη δοκιμή μετάλλαξης γονιδίων ωοθηκών/υποξανθινο-γουανίνο-φωσφοριβοζυλίου-τρανσφεράσης (CHO/HGRPT) σε Κινέζικο κρικητό.

Η πακλιταξέλη σε δόσεις κάτω από την ανθρώπινη θεραπευτική δόση, όταν χορηγήθηκε πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, σχετίστηκε με χαμηλή γονιμότητα και με εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους. Μελέτες με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων σε ζώα έδειξαν μη αναστρέψιμες, τοξικές επιδράσεις στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα σε κλινικώς σχετικά επίπεδα έκθεσης.

Η πακλιταξέλη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης πακλιταξέλης σε αρουραίους τις ημέρες 9 έως 10 μετά τον τοκετό, οι συγκεντρώσεις της ραδιενέργειας στο γάλα ήταν υψηλότερες από ό,τι στο πλάσμα και σημείωσαν παράλληλη μείωση με τις συγκεντρώσεις πλάσματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λευκωματίνη (ανθρώπινη) (περιέχει καπρυλικό νάτριο και Ν ακετυλο-L-τρυπτοφάνη).

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

3 χρόνια

Σταθερότητα της ανασυσταθείσας διασποράς στο φιαλίδιο

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C στην αρχική συσκευασία, όταν βρίσκεται σε προστασία από φως.

Σταθερότητα της ανασυσταθείσας διασποράς στο σάκο έγχυσης

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C, όταν βρίσκεται σε προστασία από φως, ακολουθούμενη από 4 ώρες σε θερμοκρασία 25°C, όταν δεν βρίσκεται σε προστασία από φως.

Ωστόσο, από μικροβιολογικής άποψης, εκτός και αν η μέθοδος ανασύστασης και πλήρωσης των σάκων έγχυσης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση και την πλήρωση των σάκων έγχυσης.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ο συνολικός συνδυασμένος χρόνος φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος στο φιαλίδιο και στο σάκο έγχυσης, όταν βρίσκεται στο ψυγείο και σε προστασία από φωτισμό είναι 24 ώρες. Μετά από αυτό μπορεί να ακολουθήσει φύλαξη στο σάκο έγχυσης για 4 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Η κατάψυξη ή η ψύξη δεν επηρεάζουν αρνητικά τη σταθερότητα του προϊόντος. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Ανασυσταθείσα διασπορά

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο 50 ml (γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό βρωμοβουτυλίου), με σφράγιση (αλουμινίου), που περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Μέγεθος συσκευασίας του ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις προετοιμασίας και χορήγησης

Η πακλιταξέλη είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και όπως ισχύει και για άλλες δυννητικά τοξικές ενώσεις, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά το χειρισμό του Naveruclif. Συνιστάται η χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού. Εάν η διασπορά έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλύνετε αμέσως και επιμελώς το δέρμα με σαπούνι και νερό. Εάν έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, οι υμένες πρέπει να ξεπλένονται καλά με νερό. Το Naveruclif πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στο χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Τυχόν μέλος του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζεται το Naveruclif.

Δεδομένης της πιθανότητας εξαγγείωσης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της θέσης έγχυσης για πιθανή διήθηση κατά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο περιορισμός της έγχυσης Naveruclif σε 30 λεπτά, σύμφωνα με τις οδηγίες, μειώνει την πιθανότητα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Ανασύσταση και χορήγηση του προϊόντος

Το Naveruclif διατίθεται ως αποστειρωμένη λυοφιλοποιημένη κόνις για ανασύσταση πριν τη χρήση. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Φιαλίδιο των 100 mg: Με τη χρήση αποστειρωμένης σύριγγας, θα πρέπει να εγχυθούν αργά 20 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση σε ένα φιαλίδιο Naveruclif σε περίοδο τουλάχιστον 1 λεπτού.

Το διάλυμα πρέπει να κατευθύνεται στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου. Το διάλυμα δεν πρέπει να εγχέεται απ' ευθείας στην κόνι μια κι αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αφρού.

Μόλις ολοκληρωθεί η προσθήκη, πρέπει να αφήσετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου να «καθίσει» για τουλάχιστον 5 λεπτά ώστε να εξασφαλιστεί κατάλληλη εφύγρανση της στερεάς ουσίας. Στη συνέχεια, το φιαλίδιο θα πρέπει να στροβιλιστεί και/ή να αναστραφεί απαλά και αργά για τουλάχιστον 2 λεπτά

έως ότου υπάρξει πλήρης επαναδιασπορά όλης της κόνεως. Η δημιουργία αφρού πρέπει να αποφεύγεται. Εάν παρουσιαστεί αφρός ή συσώρευση στερεάς μάζας, η διασπορά θα πρέπει να παραμείνει για τουλάχιστον 15 λεπτά έως ότου εξαλειφθεί ο αφρός.

Η ανασυσταθείσα διασπορά θα πρέπει να είναι γαλακτώδης και ομογενής, χωρίς ορατά καθιζήματα. Μπορεί να παρουσιαστεί κάποια επικάθιση της ανασυσταθείσας διασποράς. Εάν διαπιστώσετε καθιζήματα ή επικαθίσεις, τότε πρέπει να αναστρέψετε και πάλι προσεκτικά το φιαλίδιο για να εξασφαλίσετε πλήρη επαναδιασπορά πριν τη χρήση.

Εξετάστε τη διασπορά στο φιαλίδιο για σωματιδιακό υλικό. Μη χορηγήσετε την ανασυσταθείσα διασπορά εάν διαπιστώσετε σωματιδιακό υλικό στο φιαλίδιο.

Θα πρέπει να υπολογιστεί ο ακριβής ολικός όγκος δοσολογίας των 5 mg/ml διασποράς που απαιτείται για τον ασθενή και η κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταθέντος Naveruclif θα πρέπει να εγχυθεί σε άδειο, αποστειρωμένο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης από PVC ή από άλλο υλικό μη-PVC.

Η χρήση ιατροτεχνολογικών συσκευών που περιέχουν έλαιο σιλικόνης ως λιπαντικό (δηλ. σύριγγες και σάκοι IV) για την ανασύσταση και τη χορήγηση του Naveruclif, μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό πρωτεϊνούχων ινιδίων. Χορηγήστε το Naveruclif χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης στο οποίο ενσωματώνεται φίλτρο των 15 μm για να αποφευχθεί η χορήγηση αυτών των ινιδίων. Η χρήση ενός φίλτρου των 15 μm αφαιρεί τα ινίδια και δεν μεταβάλλει τις φυσικές ή χημικές ιδιότητες του ανασυσταθέντος προϊόντος.

Η χρήση φίλτρων με μέγεθος πόρων μικρότερο από 15 μm μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του φίλτρου.

Η χρήση ειδικευμένων περιεκτών διαλυμάτων ή σετ χορήγησης χωρίς φθαλικό δι-(2-αιθυλοεξυλο) εστέρα (DEHP), δεν είναι αναγκαία για την προετοιμασία ή τη χορήγηση των εγχύσεων του Naveruclif.

Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εξασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1778/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Ιανουαρίου 2024.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Πολωνία

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

Η
Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Ελλάδα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παραγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Naveruclif 5 mg/ml κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση
πακλιταξέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή
νανοσωματιδίων.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη
υπό μορφή νανοσωματιδίων.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λευκωματίνη (ανθρώπινη) (περιέχει καπρυλικό νάτριο και Ν-ακετυλο-L-τροπτοφάνη).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση.

1 φιαλίδιο

100 mg/20 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην υποκαθιστάτε με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1778/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Naveruclif 5 mg/ml κόνις για προς έγχυση
πακλιταξέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λευκωματίνη (ανθρώπινη) (περιέχει καπρυλικό νάτριο και N-ακετυλο-L-τρυπτοφάνη).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

1 φιαλίδιο

100 mg/20 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην υποκαθιστάτε με άλλα σκευάσματα πακλιταξέλης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1778/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Naveruclif 5 mg/ml κόνις για παρασκευή διασποράς προς έγχυση πακλιταξέλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Naveruclif και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Naveruclif
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Naveruclif
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Naveruclif
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Naveruclif και ποια είναι η χρήση του

Το Naveruclif περιέχει, ως δραστική ουσία, την πακλιταξέλη προσκολλημένη στην ανθρώπινη πρωτεΐνη λευκωματίνη, υπό μορφή μικροσκοπικών σωματιδίων που είναι γνωστά ως νανοσωματίδια. Η πακλιταξέλη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «ταξάνες» που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο.

- Η πακλιταξέλη είναι το μέρος του φαρμάκου που επηρεάζει τον καρκίνο, η οποία δρα εμποδίζοντας τη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων – που σημαίνει ότι αυτά πεθαίνουν.
- Η λευκωματίνη είναι το μέρος του φαρμάκου που βοηθά την πακλιταξέλη να διαλυθεί στο αίμα και να διαπεράσει τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων εντός του όγκου. Αυτό σημαίνει ότι δεν απαιτούνται άλλες χημικές ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορούν να είναι απειλητικές για τη ζωή. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται πολύ λιγότερο με το Naveruclif.

Ποια είναι η χρήση του Naveruclif

Το Naveruclif χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των παρακάτω τύπων καρκίνου:

Καρκίνος του μαστού

- Καρκίνος του μαστού που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (αυτός ονομάζεται «μεταστατικός» καρκίνος του μαστού).
- Το Naveruclif χρησιμοποιείται στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού όταν έχει δοκιμαστεί τουλάχιστον μία άλλη θεραπεία αλλά δεν έχει λειτουργήσει και δεν είστε κατάλληλοι για θεραπείες που περιέχουν μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «ανθρακυκλίνες».
- Τα άτομα με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν Naveruclif, όπου μια άλλη θεραπεία είχε αποτύχει, ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν μείωση στο μέγεθος του όγκου, και έζησαν περισσότερο από ότι τα άτομα που έλαβαν μια εναλλακτική θεραπεία.

Καρκίνος του παγκρέατος

- Το Naveruclif χρησιμοποιείται μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται γεμισιταβίνη σε περίπτωση που έχετε μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Τα άτομα με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος (καρκίνος του παγκρέατος που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος) που

έλαβαν Naveruclif με γεμισταβίνη σε μια κλινική δοκιμή έζησαν περισσότερο από ότι τα άτομα που είχαν λάβει μόνο γεμισταβίνη.

Καρκίνος του πνεύμονα

- Το Naveruclif χρησιμοποιείται επίσης μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται καρβοπλατίνη σε περίπτωση που έχετε τον πιο συχνό τύπο καρκίνου του πνεύμονα, που ονομάζεται «μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα».
- Το Naveruclif χρησιμοποιείται στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα όπου η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία δεν θα ήταν κατάλληλες για τη θεραπεία της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Naveruclif

Μη χρησιμοποιήσετε το Naveruclif

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πακλιταξέλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε
- σε περίπτωση που έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (επίπεδο ουδετερόφιλων κατά την έναρξη της θεραπείας <1.500 κύτταρα/ mm^3 – ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει σχετικά με αυτό το θέμα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Naveruclif

- εάν πάσχετε από νεφρική δυσλειτουργία
- εάν πάσχετε από σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν σας παρουσιαστεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με Naveruclif, ο γιατρός σας μπορεί ενδεχομένως να σταματήσει τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση:

- εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε μη φυσιολογική μελανιά, αιμορραγία ή σημεία λοιμώξεων όπως πονόλαιμο ή πυρετό
- εάν παρουσιάσετε μούδιασμα, κνησμό, αίσθημα μυρμηκίασης, ευαισθησία στην αφή, ή μυϊκή αδυναμία
- εάν εμφανίσετε αναπνευστικά προβλήματα, όπως δύσπνοια ή ξηρό βήχα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Naveruclif προορίζεται μόνο για ενήλικες και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Naveruclif

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Συμπεριλαμβάνονται και φάρμακα που έχουν ληφθεί χωρίς συνταγή ακόμα και φυτικά φάρμακα.

Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Naveruclif μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Naveruclif.

Προσέξτε και ενημερώστε τον γιατρό σας όταν παίρνετε το Naveruclif ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων (π.χ. αντιβιοτικά όπως ερυθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, κλπ. Σε περίπτωση που έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας εάν το φάρμακο που παίρνετε είναι αντιβιοτικό) συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη σταθεροποίηση της διάθεσής σας που μερικές φορές αναφέρονται επίσης ως αντικαταθλιπτικά (π.χ. φλουοξετίνη)

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων (επιληψία) (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα (π.χ. γεμφιβροζίλη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το στομαχικό καύσο ή τα στομαχικά έλκη (π.χ. σιμετιδίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV και του AIDS (π.χ. ριτοναβίρη, σακίναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, εφাবιρένζη, νεβιραπίνη)
- ένα φάρμακο που ονομάζεται κλοπιδογρέλη και χρησιμοποιείται για την αποτροπή της δημιουργίας θρόμβων αίματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Η πακλιταξέλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες και συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα κανονίσει ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Naveruclif.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Naveruclif και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Μη θηλάζετε κατά τη λήψη του Naveruclif καθώς δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία πακλιταξέλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οι άνδρες ασθενείς συμβουλεύονται να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφύγουν να τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία και να αναζητήσουν συμβουλές σχετικά με διατήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας από τη θεραπεία με Naveruclif.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μερικοί άνθρωποι μπορεί να αισθανθούν κόπωση ή ζάλη μετά τη χορήγηση του Naveruclif. Εάν σας συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Εάν σας χορηγούνται και άλλα φάρμακα ως μέρος της θεραπείας σας, θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας όσον αφορά την οδήγηση και χρήση μηχανημάτων.

Το Naveruclif περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Naveruclif

Το Naveruclif θα χορηγηθεί σε σας από το γιατρό σας ή από νοσοκόμο εντός της φλέβας μέσω ενδοφλέβιας ενστάλαξης. Η δόση που λαμβάνετε βασίζεται στο εμβαδόν της επιφάνειας του σώματός σας και στα αποτελέσματα των εξετάσεων του αίματός σας. Η συνήθης δόση για τον καρκίνο του μαστού είναι 260 mg/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος χορηγούμενη σε διάστημα 30 λεπτών. Η συνήθης δόση για τον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος είναι 125 mg/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος χορηγούμενη σε διάστημα 30 λεπτών. Η συνήθης δόση για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είναι 100 mg/m² εμβαδού επιφάνειας σώματος χορηγούμενη σε διάστημα 30 λεπτών.

Πόσο συχνά θα λαμβάνετε το Naveruclif;

Για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, το Naveruclif χορηγείται συνήθως μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες (την ημέρα 1 του κύκλου 21 ημερών).

Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος, το Naveruclif χορηγείται τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου θεραπείας 28 ημερών με τη γεμισταβίνη να χορηγείται αμέσως μετά το Naveruclif.

Για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, το Naveruclif χορηγείται μία φορά κάθε εβδομάδα (δηλ. τις ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 21 ημερών), με την καρβοπλατίνη να χορηγείται μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες (δηλ. μόνο την ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών), αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης του Naveruclif.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες **πολύ συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

- Απώλεια μαλλιών (η πλειοψηφία των περιστατικών απώλειας μαλλιών συνέβη σε λιγότερο από ένα μήνα μετά την έναρξη του Naveruclif. Όταν συμβεί, η απώλεια μαλλιών είναι έντονη (πάνω από 50%) στην πλειοψηφία των ασθενών)
- Εξάνθημα
- Μη φυσιολογική μείωση του αριθμού των τύπων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων ή λευκοκυττάρων) στο αίμα
- Ανεπάρκεια ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων
- Επίδραση στα περιφερικά νεύρα (πόνος, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή απώλεια αίσθησης)
- Πόνος σε άρθρωση ή αρθρώσεις
- Πόνος στους μύες
- Ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, στοματικός πόνος, απώλεια της ορέξεως
- Έμετος
- Εξασθένιση και αίσθημα κόπωσης, πυρετός
- Αφυδάτωση, διαταραχή της γεύσης, απώλεια βάρους
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- Κατάθλιψη, προβλήματα ύπνου
- Πονοκέφαλος
- Ρίγη
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Ζάλη
- Οίδημα βλεννογόνων και μαλακών ιστών
- Αυξημένα επίπεδα στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
- Πόνος στα άκρα
- Βήχας
- Κοιλιακό άλγος
- Ρινική αιμορραγία

Οι **συνχές** ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα:

- Κνησμός, ξηροδερμία, παθήσεις των νυχιών
- Λοίμωξη, πυρετός με μείωση στον αριθμό ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλων) στο αίμα, έξαψη, άφθες, σοβαρή λοίμωξη στο αίμα σας που μπορεί να προκαλείται από μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος
- Μείωση του αριθμού όλων των κυττάρων του αίματος
- Πόνος στο στήθος ή το λαιμό

- Δυσπεψία, δυσφορία στην κοιλιακή χώρα
- Μπουκωμένη μύτη
- Πόνος στη μέση, πόνος στα οστά
- Μειωμένος μυϊκός συντονισμός ή δυσκολία ανάγνωσης, αυξημένη ή μειωμένη δακρύρροια, απώλεια των βλεφαρίδων
- Αλλαγές στον καρδιακό παλμό ή ρυθμό, καρδιακή ανεπάρκεια
- Μειωμένη ή αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Ερυθρότητα ή οίδημα στην περιοχή όπου η βελόνα εισήλθε στο σώμα
- Άγχος
- Λοίμωξη των πνευμόνων
- Ουρολοίμωξη
- Εντερική απόφραξη, φλεγμονή του παχέος εντέρου, φλεγμονή του χοληδόχου πόρου
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- Αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα
- Αιμόπτυση
- Ξηροστομία, δυσκολία στην κατάποση
- Μυϊκή αδυναμία
- Θαμπή όραση

Οι **όχι συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα:

- Αύξηση του βάρους, αύξηση γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα, μειωμένη νεφρική λειτουργία, αύξηση σακχάρου αίματος, αύξηση φωσφόρου στο αίμα
- Μείωση ή απώλεια των αντανάκλαστικών, ακούσιες κινήσεις, πόνος σε ένα νεύρο, λιποθυμία, ζάλη κατά την όρθια θέση, τρέμουλο, παράλυση του προσωπικού νεύρου
- Ερεθισμένοι οφθαλμοί, επώδυνοι οφθαλμοί, ερυθροί οφθαλμοί, φαγούρα στους οφθαλμούς, διπλή όραση, μειωμένη όραση ή εμφάνιση φώτων που αναβοσβήνουν, θαμπή όραση λόγω οίδηματος του αμφιβληστροειδούς (κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας)
- Ωταλγία, κουδούνισμα στα αυτιά
- Βήχας με φλέγμα, δύσπνοια κατά το περπάτημα ή το ανέβασμα σκαλοπατιών, καταρροή μύτης ή ξηρή μύτη, μειωμένος ήχος αναπνοής, υγρό στους πνεύμονες, απώλεια φωνής, θρόμβος αίματος στον πνεύμονα, ξηρότητα του φάρυγγα
- Αέρια, στομαχικές κράμπες, πόνος ή ερεθισμός στα ούλα, ορθική αιμορραγία
- Επώδυνη ούρηση, συχνή ούρηση, αίμα στα ούρα, αδυναμία συγκράτησης των ούρων
- Πόνος στα νύχια των χεριών, δυσφορία στα νύχια των χεριών, απώλεια των νυχιών των χεριών, εξανθήματα, πόνος στο δέρμα, ερυθρότητα δέρματος λόγω ηλιακού φωτός, αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, λευκές περιοχές στο δέρμα, έλκη, οίδημα προσώπου
- Μειωμένος φωσφόρος στο αίμα, κατακράτηση υγρών, χαμηλή λευκοματίνη στο αίμα, αυξημένη δίψα, μειωμένο ασβέστιο στο αίμα, μειωμένο σάκχαρο στο αίμα, μειωμένο νάτριο στο αίμα
- Πόνος και οίδημα στη μύτη, δερματικές λοιμώξεις, λοίμωξη λόγω σύνδεσης σε καθετήρα
- Μώλωπες
- Πόνος στην περιοχή του όγκου, θάνατος του όγκου
- Μειωμένη αρτηριακή πίεση κατά την όρθια θέση, ψυχρότητα στα χέρια και τα πόδια
- Δυσκολία κατά το περπάτημα, οίδημα
- Αλλεργική αντίδραση
- Μειωμένη ηπατική λειτουργία, αύξηση μεγέθους του ήπατος
- Πόνος στο στήθος
- Ανησυχία
- Μικρές αιμορραγίες στο δέρμα σας λόγω θρόμβων στο αίμα
- Μια πάθηση που περιλαμβάνει καταστροφή των ερυθροκυττάρων και οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Οι **σπάνιες** ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα:

- Δερματική αντίδραση σε άλλον παράγοντα ή φλεγμονή των πνευμόνων μετά από ακτινοβολία
- Θρόμβος αίματος

- Πολύ αργός παλμός, καρδιακή προσβολή
- Διαρροή του φαρμάκου εκτός της φλέβας
- Μια διαταραχή του συστήματος ηλεκτρικής αγωγιμότητας της καρδιάς (κολλοκοιλιακός αποκλεισμός)

Οι **πολύ σπάνιες** ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα:

- Σοβαρή(δ) φλεγμονή/εξάνθημα του δέρματος και των βλεννογόνων υμένων (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Σκλήρυνση/αύξηση του πάχους του δέρματος (σκληρόδερμα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Naveruclif

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και το φιαλίδιο μετά τη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την πρώτη ανασύσταση η διασπορά θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η διασπορά μπορεί να αποθηκευτεί σε ψυγείο (2°C-8°C) για έως και 24 ώρες όταν το φιαλίδιο διατηρείται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Η ανασυσταθείσα διασπορά στην ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να αποθηκευτεί σε ψυγείο (2°C-8°C) για έως και 24 ώρες σε προστασία από το φως.

Φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C, όταν βρίσκεται σε προστασία από το φως ακολουθούμενη από 4 ώρες σε θερμοκρασία 25°C όταν δεν βρίσκεται σε προστασία από το φως.

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας είναι υπεύθυνος για τη σωστή απόρριψη κάθε αχρησιμοποίητου Naveruclif.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Naveruclif

- Η δραστική ουσία είναι η πακλιταξέλη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.
- Το άλλο συστατικό είναι η λευκωματίνη (ανθρώπινη) (περιέχει καπρυλικό νάτριο και N-ακετυλο-L-τρυπτοφάνη), βλ. παράγραφο 2 «Το Naveruclif περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Naveruclif και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Naveruclif είναι λευκή έως κίτρινη κόνις ή λυοφιλοποιημένο κέικ για παρασκευή διασποράς προς έγχυση. Το Naveruclif διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 100 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων.

Η κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Πολωνία

Η

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

Η

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φάρμακο, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / OXI / PL / PT / RO / SE / SI / SK

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Για ιατρούς ή επαγγελματίες υγείας

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς ή επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης

Προφυλάξεις προετοιμασίας και διαχείρισης

Η πακλιταξέλη είναι ένα κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και όπως ισχύει και για άλλες δυννητικά τοξικές ενώσεις, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά το χειρισμό του Naveruclif. Συνιστάται η χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού. Εάν η διασπορά του Naveruclif έρθει σε επαφή με το δέρμα, ξεπλύνετε αμέσως και επιμελώς το δέρμα με σαπούνι και νερό. Εάν το Naveruclif έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, οι υμένες πρέπει να ξεπλένονται καλά με νερό. Το Naveruclif πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στο χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Τυχόν μέλος του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζεται το Naveruclif.

Δεδομένης της πιθανότητας εξαγγείωσης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της θέσης έγχυσης για πιθανή διήθηση κατά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο περιορισμός της έγχυσης Naveruclif σε 30 λεπτά, σύμφωνα με τις οδηγίες, μειώνει την πιθανότητα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Ανασύσταση και χορήγηση του προϊόντος

Το Naveruclif πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ειδικού ογκολόγου σε μονάδες που ειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων.

Το Naveruclif διατίθεται ως αποστειρωμένη λυοφιλοποιημένη κόνις για ανασύσταση πριν από τη χρήση. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διασποράς περιέχει 5 mg πακλιταξέλης συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων. Η ανασυσταθείσα διασπορά του Naveruclif χορηγείται ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης στο οποίο ενσωματώνεται φίλτρο των 15 µm.

Με τη χρήση αποστειρωμένης σύριγγας, θα πρέπει να εγχυθούν αργά 20 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση στο φιαλίδιο Naveruclif σε περίοδο τουλάχιστον 1 λεπτού.

Το διάλυμα πρέπει να κατευθύνεται στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου. Το διάλυμα δεν πρέπει να εγχέεται απ' ευθείας στην κόνι καθώς αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αφρού.

Μόλις ολοκληρωθεί η προσθήκη, πρέπει να αφήσετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου να «καθίσει» για τουλάχιστον 5 λεπτά ώστε να εξασφαλιστεί κατάλληλη εφύγρανση της στερεάς ουσίας. Στη συνέχεια, το φιαλίδιο θα πρέπει να στροβιλιστεί και/ή να αναστραφεί απαλά και αργά για τουλάχιστον 2 λεπτά έως ότου υπάρξει πλήρης επαναδιασπορά όλης της κόνεως. Η δημιουργία αφρού πρέπει να αποφεύγεται. Εάν παρουσιαστεί αφρός ή συσσώρευση στερεάς μάζας, η διασπορά πρέπει να παραμείνει για τουλάχιστον 15 λεπτά έως ότου εξαλειφθεί ο αφρός.

Η ανασυσταθείσα διασπορά θα πρέπει να είναι γαλακτώδης και ομογενής, χωρίς ορατά καθιζήματα. Μπορεί να παρουσιαστεί κάποια επικάθιση της ανασυσταθείσας διασποράς. Εάν διαπιστώσετε καθιζήματα ή επικαθίσεις, τότε πρέπει να αναστρέψετε και πάλι προσεκτικά το φιαλίδιο για να εξασφαλίσετε πλήρη επαναδιασπορά πριν τη χρήση.

Εξετάστε τη διασπορά στο φιαλίδιο για σωματιδιακό υλικό. Μη χορηγήσετε την ανασυσταθείσα διασπορά εάν διαπιστώσετε σωματιδιακό υλικό στο φιαλίδιο.

Θα πρέπει να υπολογιστεί ο ακριβής ολικός όγκος δοσολογίας των 5 mg/ml διασποράς που απαιτείται για τον ασθενή και η κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταθέντος Naveruclif θα πρέπει να εγχυθεί σε άδειο, αποστειρωμένο σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης από PVC ή από άλλο υλικό μη-PVC.

Η χρήση ιατροτεχνολογικών συσκευών που περιέχουν έλαιο σιλικόνης ως λιπαντικό (δηλ. σύριγγες και σάκοι IV) για την ανασύσταση και τη χορήγηση του Naveruclif, μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό πρωτεϊνούχων ινιδίων. Χορηγήστε το Naveruclif χρησιμοποιώντας ένα σετ έγχυσης στο οποίο ενσωματώνεται φίλτρο των 15 μm για να αποφευχθεί η χορήγηση αυτών των ινιδίων. Η χρήση ενός φίλτρου των 15 μm αφαιρεί τα ινίδια και δεν μεταβάλλει τις φυσικές ή χημικές ιδιότητες του ανασυσταθέντος προϊόντος.

Η χρήση φίλτρων με μέγεθος πόρων μικρότερο από 15 μm μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του φίλτρου.

Η χρήση ειδικευμένων περιεκτών διαλυμάτων ή σετ χορήγησης χωρίς δι(2-αιθυλεξυλ)φθαλικό εστέρα (DEHP), δεν είναι αναγκαία για την προετοιμασία ή τη χορήγηση των εγχύσεων του Naveruclif.

Μετά τη χορήγηση, συνιστάται η έκπλυση της ενδοφλέβιας γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εξασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Σταθερότητα

Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια του Naveruclif είναι σταθερά έως την ημερομηνία που εμφανίζεται στη συσκευασία όταν το φιαλίδιο διατηρείται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Η κατάψυξη ή η ψύξη δεν επηρεάζουν αρνητικά τη σταθερότητα του προϊόντος. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Σταθερότητα της ανασυσταθείσας διασποράς στο φιαλίδιο

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C στην αρχική συσκευασία, σε προστασία από το φως.

Σταθερότητα της ανασυσταθείσας διασποράς στο σάκο έγχυσης

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει επιδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C, όταν βρίσκεται σε προστασία από το φως, ακολουθούμενη από 4 ώρες σε θερμοκρασία 25°C, όταν δεν βρίσκεται σε προστασία από το φως.

Ωστόσο, από μικροβιολογικής άποψης, εκτός και αν η μέθοδος ανασύστασης και πλήρωσης των σάκων έγχυσης αποκλείει τους κινδύνους μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση και την πλήρωση των σάκων έγχυσης.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ο συνολικός συνδυασμένος χρόνος φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος στο φιαλίδιο και στο σάκο έγχυσης, όταν βρίσκεται στο ψυγείο και σε προστασία από φωτισμό είναι 24 ώρες. Μετά από αυτό μπορεί να ακολουθήσει φύλαξη στο σάκο έγχυσης για 4 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.