

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Naveruclif 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni pulber (infusioonipulber).

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni pH on 6...7,5 ja osmolaalsus on 300...380 mOsm/kg. Valge kuni kollane pulber või lüofiliseeritud kook.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naveruclif'i monoterapia on näidustatud metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel metastaatilise haiguse esmavaliku ravi ebaõnnestus ning kellel standardravi antratsükliiniga ei ole näidustatud (vt lõik 4.4).

Naveruclif kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud pankrease metastaatilise adenokartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

Naveruclif kombinatsioonis karboplatiiniga on näidustatud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel kirurgilist ja/või kiiritusravi ei saa teostada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Naveruclif'i tuleb manustada kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud osakondades. Seda ei tohi asendada teise paklitakseeli sisaldava ravimpreparaadiga ega kasutada selle asemel.

Annustamine

Rinnavähk

Naveruclif'i soovitatav annus on 260 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Annuse kohandamine rinnavähi ravi ajal

Patsientidel, kellel tekib Naveruclif'iga ravi ajal raske neutropeen (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³ kestusega nädal aega või kauem) või raske sensoorne neuropaatia, tuleb vähendada annust järgmistel kuuridel tasemele 220 mg/m². Raske neutropeen või raske sensoorse neuropaatia kordumise puhul tuleb vähendada annuseid veelgi, tasemeni 180 mg/m². Naveruclif'i ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide arv taastub tasemel > 1500 rakku/mm³. 3. astme sensoorse

neuropaatia korral katkestage ravi, kuni patsiendil on taastunud 1. või 2. aste, ning pärast seda vähendada annuseid igal järgneval ravikuuril.

Pankrease adenokartsinoom

Naveruclif'i soovitatav annus kombinatsioonis gemtsitabiiniga on 125 mg/m^2 , mis manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Samaaegne gemtsitabiini

soovitav annus on 1000 mg/m², mis manustatakse iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval intravenoosselt 30 minuti jooksul kohe pärast Naveruclif'i manustamise lõppu.

Annuse kohandamine pankrease adenokartsinoomi ravi ajal

Tabel 1: Annuse vähendamine pankrease adenokartsinoomiga patsientidel

Annuse tase	Naveruclif'i annus (mg/m ²)	Gemtsitabiini annus (mg/m ²)
Täisannus	125	1000
1. annuse vähendamine	100	800
2. annuse vähendamine	75	600
Kui on vajalik annuse täiendav vähendamine	Ravi katkestada	Ravi katkestada

Tabel 2: Annuse muutmine tsükli algul või tsükli jooksul pankrease adenokartsinoomiga patsientidel neutropeenias ja/või trombotsütopeenias

Tsükli päev	Neutrofiilide absoluutarv (rakke/mm ³)		Trombotsüütide arv (rakke/mm ³)	Naveruclif'i annus	Gemtsitabiini annus
1. päev	< 1500	VÕI	< 100 000	Lükata manustamine edasi kuni taastumiseni	
8. päev	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Vähendada annust 1 annusetaseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	
15. päev: Kui 8. päeva annused manustati annust muutmata:					
15. päev	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Ravida 8. päeva annuse tasemega ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 8. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	
15. päev: kui 8. päeva annuseid vähendati:					
15. päev	≥ 1000	JA	≥ 75 000	Pöörduda tagasi 1. päeva annuse tasemele ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI ravida samade annustega mis 8. päeval	
	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Ravida 8. päeva annuse tasemetega ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 8. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	
15. päev: kui 8. päeva annused jäeti ära:					
15. päev	≥ 1000	JA	≥ 75 000	Pöörduda tagasi 1. päeva annuse tasemele ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 1. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Vähendada annust 1 annuse taseme võrra ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 1. päeva annustest 2 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	

Tabel 3: Annuse muutmise pankrease adenokartsinoomiga patsientidel teiste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Naveruclif'i annus	Gemtsitabiini annus
Febriline neutropeenia: 3. või 4. aste	Lükata manustamist edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500 ; jätkata astme võrra madalama annusega ^a	
Perifeerne neuropaatia: 3. või 4. aste	Lükata annus edasi kuni taastumiseni ≤ 1 . astmeni; jätkata astme võrra madalama annusega ^a	Ravida sama annusega
Kutaanne toksilisus: 2. või 3. aste	Vähendada astme võrra madalama annuseni ^a ; kõrvaltoime püsimisel ravi katkestada	
Seedetraktis avalduv toksilisus: 3. astme mukosiit või kõhulahtisus	Lükata annused edasi kuni taastumiseni ≤ 1 . astmeni; jätkata astme võrra madalama annusega ^a	

^aAnnuse vähendamist vt tabelist 1

Mitteväikerakk-kopsuvähk:

Naveruclif'i soovitatav annus on 100 mg/m², manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Karboplatiini soovitatav annus on AUC = 6 mg•min/ml ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval, kohe pärast Naveruclif'i manustamise lõppu.

Annuse kohandamine mitteväikerakk-kopsuvähi ravi ajal:

Naveruclif'i ei tohi tsükli 1. päeval manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv on $\geq 100\,000$ rakku/mm³. Naveruclif'i iga järgmise iganädalase annuse manustamiseks peab patsiendil olema neutrofiilide absoluutarv ≥ 500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv $> 50\,000$ rakku/mm³ või tuleb manustamist edasi lükata kuni rakkude arv vereringes taastub. Kui rakkude arv vereringes on taastunud, tuleb jätkata manustamist järgmisel nädalal tabelis 4 esitatud kriteeriumite kohaselt. Järgmist annust vähendatakse ainult siis, kui tabelis 4 esitatud kriteeriumid on täidetud.

Tabel 4: Annuse vähendamine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel hematoloogilise toksilisuse korral

Hematoloogiline toksilisus	Tekkimine	Naveruclif'i annus (mg/m ²) ¹	Karboplatiini annus (AUC mg•min/ml) ¹
Madalaim neutrofiilide absoluutarv $< 500/\text{mm}^3$ koos neutropeenilise palavikuga $> 38\,^{\circ}\text{C}$ VÕI järgmise tsükli edasilükkamine püsiva neutropeenia tõttu ² (madalaim neutrofiilide absoluutarv $< 1500/\text{mm}^3$) VÕI madalaim neutrofiilide absoluutarv $< 500/\text{mm}^3 > 1$ nädal	Esimesel korral	75	4,5
	Teisel korral	50	3,0
	Kolmandal korral	Ravi katkestada	
Madalaim trombotsüütide absoluutarv $< 50\,000/\text{mm}^3$	Esimesel korral	75	4,5
	Teisel korral	Ravi katkestada	

¹ 21-päevase tsükli 1. päeval tuleb Naveruclif'i ja karboplatiini annust samaaegselt vähendada.

21-päevase tsükli 8. ja 15. päeval tuleb vähendada Naveruclif'i annust; karboplatiini annust tuleb vähendada järgmises tsükli.

² Maksimaalselt 7 päeva pärast järgmise tsükli ettenähtud 1. päeva annust.

2. või 3. astme nahatoksilisuse, 3. astme kõhulahtisuse või 3. astme mukosiidi korral tuleb katkestada ravi kuni toksilisuse paranemiseni ≤ 1 . astmeni, seejärel alustada ravi uuesti tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt. Kui tekib ≥ 3 . astme perifeerne neuropaatia, tuleb ravi edasi lükata kuni selle paranemiseni ≤ 1 . astmeni. Ravi võib jätkata järgmistes tsüklites järgmise madalama annusetasemega tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt. Muu 3. või 4. astme mittehematoloogilise toksilisuse korral tuleb ravi katkestada kuni toksilisuse vähenemiseni ≤ 2 . astmeni ja alustada siis ravi uuesti tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt.

Tabel 5: Annuse vähendamine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel mittehematoloogilise toksilisuse korral

Mittehematoloogiline toksilisus	Tekkimine	Naveruclif'i annus (mg/m ²) ¹	Karboplatiini annus (AUC mg•min/ml) ¹
2. või 3. astme nahatoksilisus	Esimesel korral	75	4,5
3. astme kõhulahtisus	Teisel korral	50	3,0
3. astme mukosiit			
≥ 3 . astme perifeerne neuropaatia			
Muu 3. või 4. astme mittehematoloogiline toksilisus	Kolmandal korral	Ravi katkestada	
4. astme nahatoksilisus, kõhulahtisus või mukosiit	Esimesel korral	Ravi katkestada	

¹ 21-päevase tsükli 1. päeval tuleb Naveruclif'i ja karboplatiini annust samaaegselt vähendada.

21-päevase tsükli 8. ja 15. päeval tuleb vähendada Naveruclif'i annust; karboplatiini annust tuleb vähendada järgmises tsüklis.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 1 kuni $\leq 1,5$ x normvahemiku ülemise piiri ja aspartaaminotransferaas (ASAT) ≤ 10 x normvahemiku ülemise piiri) ei ole annuse kohandamine vajalik, olenemata näidustusest. Raviannused on samad, mis normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Metastaatilise rinnavähiga ja mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni ≤ 5 x normvahemiku ülemise piiri ja ASAT ≤ 10 x normvahemiku ülemise piiri), on soovitatav annust vähendada 20%. Kui patsient talub ravi vähemalt kaks tsüklit, võib vähendatud annust suurendada normaalse maksatalitlusega patsientide annuseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annustamissoovituste andmiseks pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientide kohta, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus, ei ole piisavalt andmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annustamissoovituste andmiseks patsientide kohta, kellel üldbilirubiin on > 5 x normvahemiku ülemise piiri või ASAT > 10 x normvahemiku ülemise piiri, ei ole piisavalt andmeid, olenemata näidustusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 90 ml/min) ei ole Naveruclif'i algannuse kohandamine vajalik. Olemasolevad andmed on ebapiisavad, et anda soovitusi Naveruclif'i annuse kohandamiseks raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

65-aastastele ja vanematele patsientidele ei soovitata täiendavat annuse vähendamist, võrreldes kõikide teiste patsientidega.

229 patsiendist, kellele manustati inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi rinnavähi monoterapia randomiseeritud uuringus, olid 13% vähemalt 65-aastased ja < 2% olid 75-aastased ja vanemad. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud vähemalt 65-aastastel patsientidel ei esinenud toksilisust märkimisväärselt sagedamini. Järgnev analüüs, mis hõlmas 981 patsienti, kes said monoravi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega metastaatilise rinnavähi näidustusel ning kellest 15% olid $\geq$ 65-aastased ja 2% olid $\geq$ 75-aastased, näitas, et ninaverejooksu, kõhulahtisuse, dehüdratsiooni, väsimuse ja perifeerse ödeemi esinemissagedus oli $\geq$ 65-aastastel patsientidel suurem.

421 pankrease adenokartsinoomiga patsiendist, kes said randomiseeritud uuringus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi ja gemtsitabiini kombinatsioonravi, olid 41% 65-aastased ja vanemad ja 10% 75-aastased ja vanemad. 75-aastastel ja vanematel patsientidel, kellele manustati inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi ja gemtsitabiini, esines sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid ja kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi katkestada (vt lõik 4.4). 75-aastaseid ja vanemaid pankrease adenokartsinoomiga patsiente tuleb enne ravi kaalumist hoolikalt hinnata (vt lõik 4.4).

514 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendist, kes said randomiseeritud uuringus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi ja karboplatiini kombinatsioonravi, olid 31% 65-aastased ja vanemad ja 3,5% 75-aastased ja vanemad. Müelosuppressioonijuhud, perifeerse neuropaatia juhud ja artralgia olid sagedasemad 65-aastastel ja vanematel patsientidel, kui patsientidel vanuses alla 65 aasta. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi ja karboplatiini kombinatsioonravi kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on vähe kogemusi.

Kaugelearenenud soliidtuumoriga 125 patsiendi andmete farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et $\geq$ 65-aastastel patsientidel võib olla suurem soodumus neutropeenias tekkeks esimese ravitsükli jooksul.

Lapsed

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni vähem kui 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamine lastel metastaatilise rinnavähi, pankrease adenokartsinoomi või mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Naveruclif on intravenoosseks kasutamiseks. Manustamiskõlblikuks muudetud Naveruclif'i dispersioon tuleb manustada intravenoosselt, kasutades 15 μ m filtrit sisaldavat infusioonikomplekti. Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Patsiendid, kelle neutrofiilide arvu lähteväärtus on < 1500 rakku/mm³.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Naveruclif on albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakeste segu, mille farmakoloogilised omadused võivad oluliselt erineda, võrreldes teiste paklitakseeli ravimvormidega (vt lõike 5.1 ja 5.2). Seda ei tohi asendada teise paklitakseeli sisaldava ravimpreparaadiga ega kasutada selle asemel.

Ülitundlikkus

Teatatud on harva tekkinud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas fataalse lõpuga anafülaktiliste reaktsioonide väga harvadest juhtudest. Kui tekib ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravimi manustamine otsekohe lõpetada, alustada sümptomaatilist ravi ning sellele patsiendile ei tohi paklitakseeli enam uuesti manustada.

Hematoloogia

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamisel esineb sageli luuüdi supressiooni (peamiselt neutropeeniat). Neutropeenia on annusest sõltuv ja annust piirav toksilisus. Ravi ajal Naveruclif'i tuleb sageli kontrollida vererakkude arvu. Patsientidele ei tohi manustada järgnevalt Naveruclif'i ravikuure, kuni neutrofiilide arv ei ole taastunud tasemel > 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv taastunud tasemel $> 100\,000$ rakku/mm³ (vt lõik 4.2).

Neuropaatia

Sensoorset neuropaatiat esineb inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega sageli, ehkki raskeid sümptomeid tekib harva. 1. või 2. astme sensoorse neuropaatia tekkimise puhul ei ole tavaliselt vaja annust vähendada. Kui Naveruclif'i kasutamisel monoteraapiana tekib 3. astme sensoorne neuropaatia, tuleb ravi katkestada kuni taandumiseni 1. või 2. raskusastmeni, ning pärast seda on soovitatav annuseid igal järgmisel Naveruclif'i ravikuuril vähendada (vt lõik 4.2). Kui Naveruclif'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kasutamisel tekib 3. või kõrgema astme perifeerne neuropaatia, tuleb Naveruclif'i manustamine edasi lükata; jätkata ravi gemtsitabiiniga samas annuses. Kui perifeerne neuropaatia paraneb astmeni 0 või 1, jätkata ravi Naveruclif'iga vähendatud annuses (vt lõik 4.2). Kui Naveruclif'i ja karboplatiini kombinatsioonravi kasutamisel tekib 3. või kõrgema astme perifeerne neuropaatia, tuleb ravi edasi lükata kuni selle paranemiseni astmeni 0 või 1. astmeni koos järgneva annuse vähendamisega kõikides järgnevates ravikuurides Naveruclif'i ja karboplatiiniga (vt lõik 4.2).

Sepsis

Sepsisest koos neutropeeniaga või ilma teatati 5% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidest. Oluliste soodustavate teguritena määratleti pankreasevähi kui põhihaiguse tüsistused, eelkõige sapiteede obstruktsioon või sapiteede stendi olemasolu. Kui patsiendil tekib palavik (olenemata neutrofiilide arvust), tuleb alustada ravi laia spektriga antibiootikumidega. Febriilse neutropeenია korral tuleb lükata Naveruclif'i ja gemtsitabiini manustamine edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500 rakku/mm³, mil tuleb ravi jätkata vähendatud annuse tasemega (vt lõik 4.2).

Pneumoniit

Pneumoniit tekkis inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisel monoravina 1% patsientidest ja inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisel kombinatsioonis gemtsitabiiniga 4% patsientidest. Kõiki patsiente tuleb pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Pärast nakkusliku etioloogia välistamist ja pneumoniidi diagnoosimist tuleb lõpetada ravi Naveruclif'i ja gemtsitabiiniga ning alustada kohe asjakohast ravi ja toetavate meetmete rakendamist (vt lõik 4.2).

Maksakahjustused

Paklitakseeli toksilisus võib maksakahjustuse korral olla tugevam, seega peab olema ettevaatlik Naveruclif'i manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel võib olla suurem oht toksilisuse tekkeks, eriti seoses müelosupressiooniga; neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tugeva müelosupressiooni tekkimise suhtes.

Naveruclif'i ei soovitata patsientidele, kellel üldbilirubiin on > 5 x normvahemiku ülemise piiri või ASAT on > 10 x normvahemiku ülemise piiri. Lisaks ei soovitata Naveruclif'i pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientidele, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus

(üldbilirubiin $> 1,5 \times$ normvahemiku ülemise piiri või ASAT $\leq 10 \times$ normvahemiku ülemise piiri) (vt lõik 5.2).

Kardiotoksilisus

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidel on harva täheldatud südame paispuudulikkust ja vasaku vatsakese funktsioonihäiret. Enamik neist patsientidest oli varem saanud kardiotoksilisi ravimeid, näiteks antratsükliine, või neil oli olemasolev südamehaigus. See tähendab, et arstid peavad Naveruclif[®] iga ravitavaid patsiente hoolikalt jälgima südamenähtude tekkimise suhtes.

Kesknärvisüsteemi metastaasid

Kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel ei ole inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud. Süsteemse keemiaraviga ei ole üldiselt võimalik kesknärvisüsteemi metastaase hästi kontrolli all hoida.

Gastrointestinaalsed sümptomid

Kui patsiendil esineb pärast Naveruclif[®] i manustamist iiveldust, oksendamist või kõhulahtisust, võib teda ravida tavaliste antiemeetikumide ja kõhulahtisuse ravimitega.

Silma kahjustused

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist. Nägemishäirega patsientidel tuleb kohe teostada põhjalik oftalmoloogiline uuring. Tsüstilise maakula ödeemi diagnoosimisel tuleb ravi Naveruclif[®] iga katkestada ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.8).

75-aastased ja vanemad patsiendid

75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kasulikkust, võrreldes gemtsitabiini monoteraapiaga. Väga eakatel (≥ 75 -aastastel) patsientidel, keda raviti inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiiniga, esines sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid ja kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi katkestada, sealhulgas hematoloogilist toksilisust, perifeerset neuropaatiat, isu vähenemist ja dehüdratsiooni. 75-aastastel ja vanematel pankrease adenokartsinoomiga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata nende võimet taluda kombinatsioonravi Naveruclif[®] i ja gemtsitabiiniga, arvestades eriti jõudlusastet, kaasnevaid haigusi ja infektsioonide suurenenud riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Muud

Kuigi saadaval on piiratud andmed, ei ole tõestatud selget kasu üldise elulemuse pikenemise näol pankrease adenokartsinoomiga patsientidele, kellel CA 19-9 tase on normaalne enne ravi alustamist inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiiniga (vt lõik 5.1).

Erlotiniibi ei tohi manustada koos Naveruclif[®] i ja gemtsitabiini kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg-s, tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Paklitakseeli metabolismi katalüüsivad osaliselt tsütokroomi P450 isosüümid CYP2C8 ja CYP3A4 (vt lõik 5.2). Sellepärast tuleb ravimite koostoime farmakokineetilise uuringu puudumisel olla ettevaatlik

paklitakseeli samaaegsel manustamisel ravimitega, mis teadaolevalt inhibeerivad kas isoensüümi CYP2C8 või CYP3A4 (nt ketokonasool ja teised seenevastase toimega imidasoolid, erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil, klopidoogreel, tsimetidiin, ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir ja nelfinaviir), sest paklitakseeli toksilisus võib suureneda paklitakseeli suurema süsteemse saadavuse tõttu. Paklitakseeli samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad kas isoensüümi CYP2C8 või CYP3A4 (nt. rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens, nevirapiin) ei ole soovitatav, sest paklitakseeli väiksema süsteemse saadavuse tõttu võib efektiivsus väheneda.

Paklitakseelil ja gemtsitabiinil on erinev metabolismitee. Paklitakseeli kliirensi määrab eelkõige metabolism CYP2C8 ja CYP3A4 vahendusel, millele järgneb eritumine sapiga, kuid gemtsitabiini inaktiveerib tsütidiini deaminaas, millele järgneb eritumine uriiniga. Naveruclif'i ja gemtsitabiini vahelisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole inimestel hinnatud.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini farmakokineetikat uuriti mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini vahel kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei tekkinud.

Naveruclif on näidustatud rinnavähi monoteerapiaks või kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi raviks või kombinatsioonis karboplatiiniga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks (vt lõik 4.1).

Naveruclif'i ei tohi kasutada koos teiste vähivastaste toimeainetega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Naveruclif'iga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Meespatsientidel, kellel on rasestumisvõimeline naispartner, on soovitatav kasutada efektiivset eostamisvastast vahendit ning vältida lapse eostamist ravi ajal Naveruclif'iga ja vähemalt kolme kuu jooksul pärast viimast Naveruclif'i annust.

Rasedus

Paklitakseeli kasutamise kohta raseduse ajal on väga vähe andmeid. Paklitakseeli kasutamine raseduse ajal võib põhjustada tõsiseid kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Rasestumisvõimelistele naistele tuleb teha rasedusuuring enne ravi alustamist Naveruclif'iga. Naveruclif'i ei tohi kasutada raseduse ajal ning fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud, kui ema kliiniline seisund vajab ravi paklitakseeliga.

Imetamine

Paklitakseel ja/või selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas paklitakseel eritub rinnapiima. Naveruclif võib tekitada rinnapiimal olevale imikule raskeid kõrvaltoimeid, mistõttu paklitakseel on imetamise ajal vastunäidustatud. Ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed põhjustasid isastel rottidel viljatust (vt lõik 5.3). Loomkatsete põhjal on võimalik meeste ja naiste fertiilsuse kahjustumine. Meespatsiendid

peavad küsima nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi, sest ravi Naveruclif'iga võib põhjustada püsivat viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Paklitakseel mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Paklitakseel võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu väsimust (väga sage) ja pearinglust (sage), mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega kasutada masinaid, kui nad tunnevad väsimust või pearinglust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisega seostatavad kliiniliselt olulised kõrvaltoimed on olnud neutropeenia, perifeerne neuropaatia, aralgia/müalgia ja seedetrakti häired.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 6 on loetletud kõrvaltoimed, mida on seostatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapiaga kliinilistes uuringutes mis tahes annustes mis tahes näidustuste puhul (N = 789), inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisega kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi raviks III faasi kliinilises uuringus (N = 421), inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisega kombinatsioonis karboplatiiniga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks III faasi kliinilises uuringus (N = 514) ja turuletulekujärgse kasutamise käigus.

Esinemissagedusi määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

	Monoterapia (N = 789)	Kombinatsioonravi gemtsitabiiniga (N = 421)	Kombinatsioonravi karboplatiiniga (N = 514)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
<i>Sage</i>	Infektsioon, kuseteede infektsioon, follikuliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kandidiaas, sinusiit	Sepsis, kopsupõletik, suuõõne kandidiaas	Kopsupõletik, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Sepsis ¹ , neutropeeniline sepsis ¹ , kopsupõletik, suuõõne kandidiaas, nasofarüngiit, tselluliit, lihtherpes, viirusinfektsioon, vöötohatis, seeninfektsioon, kateetrist tingitud infektsioon, süstekoha infektsioon		Sepsis, suuõõne kandidiaas
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
<i>Aeg-ajalt</i>	Tuumori nekroos, metastaatiline valu		
Vere ja lümfisüsteemi häired			

<i>Väga sage</i>	Luuüdi supressioon, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, lümfopeenia	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia	Neutropeenia ³ , trombotsütopeenia ³ , aneemia ³ , leukopeenia ³
<i>Sage</i>	Febriilne neutropeenia	Pantsütopeenia	Febriilne neutropeenia, lümfopeenia
<i>Aeg-ajalt</i>		Trombootiline trombotsütopeeniline purpur	Pantsütopeenia
<i>Harv</i>	Pantsütopeenia		
Immuunsüsteemi häired			
<i>Aeg-ajalt</i>	Ülitundlikkus		Ülitundlikkus ravimi suhtes, ülitundlikkus
<i>Harv</i>	Raske ülitundlikkus ¹		
Ainevahetus- ja toitumishäired			
<i>Väga sage</i>	Anoreksia	Dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia	Söögiisu vähenemine
<i>Sage</i>	Dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia		Dehüdratsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpofosfateemia, vedelikupeetus, hüpoalbumineemia, polüdipsia, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, hüpopglükeemia, hüponatreemia		
<i>Teadmata</i>	Tuumori lüüsi sündroom ¹		
Psühhiaatrilised häired			
<i>Väga sage</i>		Depressioon, unetus	
<i>Sage</i>	Depressioon, unetus, ärevus	Ärevus	
<i>Aeg-ajalt</i>	Rahutus		Unetus
Närvisüsteemi häired			
<i>Väga sage</i>	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia, hüpesteesia, paresteesia	Perifeerne neuropaatia, pearinglus, peavalu, düsgeusia	Perifeerne neuropaatia
<i>Sage</i>	Perifeerne sensoorne neuropaatia, pearinglus, perifeerne motoorne neuropaatia, ataksia, peavalu, sensoorsed häired, unisus, düsgeusia		Düsgeusia, peavalu, düsgeusia
<i>Aeg-ajalt</i>	Polüneuropaatia, arefleksia, süngoop, asendist tulenev pearinglus, düskineesia, hüporefleksia, neuralgia, neuropaatilise valu, treemor, tundlikkuse kadu	Näonärvi halvatus	
<i>Teadmata</i>	Mitmekordne kraniaalnärvi halvatus ¹		
Silma kahjustused			
<i>Sage</i>	Hägune nägemine, suurenenud pisaravool, silmakuivus, kuiv keratokonjunktiviit, madaroos	Suurenenud pisaravool	Hägune nägemine

<i>Aeg-ajalt</i>	Nägemisteravuse langus, ebanormaalne nägemine, silmäärritus, silmavalu, konjunktiviit, nägemishäired, silma kihelus, keratiit	Tsüstjas kollatähni turse	
<i>Harv</i>	Tsüstjas kollatähni turse ¹		
Kõrva ja labürindi kahjustused			
<i>Sage</i>	Vertiigo		
<i>Aeg-ajalt</i>	Tinnitus, kõrvavalu		
Südame häired			
<i>Sage</i>	Arütmia, tahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia	Südame paispuudulikkus, tahhükardia	
<i>Harv</i>	Südame seiskumine, südame paispuudulikkus, vasaku vatsakese talitlushäire, atrioventrikulaarne blokaad ¹ , bradükardia		
Vaskulaarsed häired			
<i>Sage</i>	Hüpertensioon, lümfödeem, õhetus, kuumahood	Hüpotensioon, hüpertensioon	Hüpotensioon, hüpertensioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, perifeerne külmatunne	Õhetus	Õhetus
<i>Harv</i>	Tromboos		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
<i>Väga sage</i>		Düspnoe, ninaverejooks, köha	Düspnoe
<i>Sage</i>	Interstitsiaalne pneumoniit ² , düspnoe, ninaverejooks, neelu- ja kurguvalu, köha, riniit, rinorröa	Pneumoniit, ninakinnisus	Veriköha, ninaverejooks, köha
<i>Aeg-ajalt</i>	Kopsuemboolia, kopsuarteri trombemboolia, pleuraalne efusioon, pingutusest tingitud düspnoe, ninakõrvalkoobaste turse, vähenenud hingamiskahin, produktiivne köha, allergiline riniit, hääle kähin, ninakinnisus, ninakuivus, vilistav hingamine	Kõri kuivus, ninakuivus	Pneumoniit
<i>Teadmata</i>	Häälepaelte halvatus ¹		
Seedetrakti häired			
<i>Väga sage</i>	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, stomatiit	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu, valu ülakõhus	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus
<i>Sage</i>	Gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia, kõhuvalu, kõhu puhitus, valu ülakõhus, oraalne hüpesteesia	Soolesulgus, koliit, stomatiit, suukuivus	Stomatiit, düspepsia, düsfaagia, kõhuvalu

<i>Aeg-ajalt</i>	Rektaalne verejooks, düsfaagia, kõhupuhitus, glossodüünia, suukuivus, igemevalu, poolvedel väljaheide, ösofagiit, valu alakõhus, suuhaavandid, suuvalu		
Maksa ja sapiteede häired			
<i>Sage</i>		Kolangiit	Hüperbilirubineemia
<i>Aeg-ajalt</i>	Hepatomegalia		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
<i>Väga sage</i>	Alopeetsia, lööve	Alopeetsia, lööve	Alopeetsia, lööve
<i>Sage</i>	Sügelus, nahakuivus, küünte häired, erüteem, küünte pigmentatsioon / värvuse muutumine, naha hüperpigmentatsioon, onühholüüs, küünte muutused	Sügelus, nahakuivus, küünte häired	Sügelus, küünte häired
<i>Aeg-ajalt</i>	Valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria, nahavalu, üldine sügelus, kihelev lööve, nahahaigus, pigmentatsioonihäire, hüperhidroos, onühhomadees, erüteemne lööve, üldine lööve, dermatiit, öine histamine, makulopapulaarne lööve, vitiliigo, hüpotrihhoos, küünepadja hellus, ebamugavustunne küüntes, makulaarne lööve, papulaarne lööve, nahakahjustused, näoturse		Naha koorumine, allergiline dermatiit, urtikaaria
<i>Väga harv</i>	Stevensi-Johnsoni sündroom ¹ , epidermise toksiline nekrolüüs ¹		
<i>Teadmata</i>	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom ^{1, 4} , skleroderma ¹		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
<i>Väga sage</i>	Artralgia, müalgia	Artralgia, müalgia, valu jäsemetes	Artralgia, müalgia
<i>Sage</i>	Seljavalu, valu jäsemetes, luuvalu, lihaskrambid, jäsemevalu	Lihasnõrkus, luuvalu	Seljavalu, valu jäsemetes, lihaste ja luustiku valu
<i>Aeg-ajalt</i>	Roietevaheline närvivalu, lihasnõrkus, kaelavalu, valu kubemes, lihasspasmid, lihaste ja luustiku valu, küljevalu, ebamugavustunne jäsemes, lihasnõrkus		
Neerude ja kuseteede häired			
<i>Sage</i>		Äge neerupuudulikkus	

<i>Aeg-ajalt</i>	Hematuuria, düsuuria, pollakisuuria, noktuuria, polüuuria, uriinipidamatus	Hemolüütilis-ureemiline sündroom	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
<i>Aeg-ajalt</i>	Rinnavalu		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
<i>Väga sage</i>	Väsimus, astenia, püreksia	Väsimus, astenia, püreksia, perifeerne ödeem, külmavärinad	Väsimus, astenia, perifeerne ödeem
<i>Sage</i>	Halb enesetunne, letargia, nõrkus, perifeerne ödeem, limaskestade põletik, valu, külmavärinad, ödeem, jõudluse vähenemine, valu rinnus, gripitaoline haigus, hüperpüreksia	Infusioonikoha reaktsioon	Püreksia, valu rinnus
<i>Aeg-ajalt</i>	Ebamugavustunne rinnus, ebanormaalne kõnnak, turse, süstekoha reaktsioon		Limaskestapõletik, ekstravasatsioon infusioonikohal, põletik infusioonikohal, lööve infusioonikohal
<i>Harv</i>	Ekstrasatsioon		
Uuringud			
<i>Väga sage</i>		Kehakaalu langus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus	
<i>Sage</i>	Kehakaalu langus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus,aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, hematokriti langus, vere punaliblede arvu langus, kehatemperatuuri tõus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse tõus, vere leelisfosfataasi aktiivsuse tõus	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus	Kehakaalu langus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus,aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere leelisfosfataasi aktiivsuse tõus
<i>Aeg-ajalt</i>	Kõrgeenenud vererõhk, kehakaalu tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, vere kreatiniinisalduse tõus, vere glükoosisalduse tõus, vere fosforisisalduse tõus, vere kaaliumisisalduse tõus, bilirubiinisalduse tõus		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
<i>Aeg-ajalt</i>	Kontusioon		
<i>Harv</i>	Kiiritusenähtude taasteke, kiiritusest tingitud pneumoniit		

¹ Teatatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste turuletulekujärgselt.

² Pneuemoniidi esinemissagedus on arvatud ühendandmete põhjal 1310 patsiendi kohta, kellele manustati kliinilistes uuringutes inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapiat rinnavähi ja teiste näidustuste korral.

³ Laborianalüüside põhjal, maksimaalne müelosupressioon (ravitud rühm).

⁴ Mõnel varem kapetsitabiini kasutanud patsiendil.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Selles lõigus käsitletakse inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste süsti kõige sagedamaid kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimeid hinnati 229 metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kellele manustati olulise tähtsusega III faasi kliinilises uuringus (inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapiat) 260 mg/m² inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi iga kolme nädala järel.

Kõrvaltoimeid hinnati 421-l metastaatilise pankreasevähiga patsiendil, kes said kombinatsioonravi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiiniga (125 mg/m² inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi kombinatsioonis gemtsitabiiniga annuses 1000 mg/m², iga 28-päevase tsükli 1, 8. ja 15. päeval) ning 402 patsiendil, kes said monoterapiat gemtsitabiiniga, pankrease adenokartsinoomi esmavaliku süsteemse ravi (inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed/gemtsitabiin).

Kõrvaltoimeid hinnati 514-l mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil, keda raviti III faasi randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilises uuringus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini kombinatsiooniga (100 mg/m² inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval kombinatsioonis karboplatiiniga iga tsükli 1. päeval) (inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed/karboplatiin). Patsientide poolt teatatud taksaantoksilisust hinnati vähiravi funktsionaalse hindamise (FACT)-taksaani küsimustiku 4 alamskaala abil. Korduvate mõõtmiste analüüsi kasutades olid tulemused kolme alamskaala puhul neljast (perifeerne neuropaatia, käte/jalgade valu ja kuulmine) inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini rühmas paremad ($p \leq 0,002$). Neljanda alamskaala (turse) puhul ravirühmade vahel erinevusi ei olnud.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed/gemtsitabiin

Sepsisest koos neutropeeniaga või ilma teatati 5% patsientidest, kes said kombinatsioonravi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi uuringus. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsiooniga ravitud patsientidel teatatud 22 sepsise juhtumist lõppesid 5 surmaga. Oluliste soodustavate teguritena määratleti pankreasevähi kui põhihaiguse tüsistused, eelkõige sapiteede obstruktsioon või sapiteede stendi olemasolu. Kui patsiendil tekib palavik (olenemata neutrofiilide arvust), tuleb alustada ravi laia spektriga antibiootikumidega. Febriilse neutropeeniat korral tuleb lükata Naveruclif'i ja gemtsitabiini manustamine edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500 rakku/mm³, mil tuleb ravi jätkata vähendatud annuse tasemega (vt lõik 4.2).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapiat metastaatilise rinnavähi korral
Metastaatilise rinnavähiga patsientidel oli kõige märkimisväärsim oluline hematoloogiline toksilisus (mida täheldati 79% patsientidest) neutropeeniat, mis oli kiirelt mööduv ja annusest sõltuv; leukopeeniast teatati 71% patsientidest. 4. astme neutropeeniat (< 500 rakku/mm³) tekkis 9% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest. Febriilne neutropeeniat tekkis neljal inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsiendil. Aneemiat (Hb < 10 g/dl) täheldati 46% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest ning kolmel juhul oli see raske (Hb < 8 g/dl). Lümfopeeniast täheldati 45% patsientidest.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed/gemtsitabiin

Tabelis 7 on esitatud laboratoorsetes analüüsides esinenud hematoloogiliste kõrvalekallete esinemissagedus ja raskusaste inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsiooniga või gemtsitabiiniga ravitud patsientidel.

Tabel 7 Hematoloogilised kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides pankrease adenokartsinoomi uuringus

	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (125 mg/m ²)/ gemtsitabiin		Gemtsitabiin	
	1. kuni 4. aste (%)	3.kuni 4. aste (%)	1. kuni 4. aste (%)	3. kuni 4. aste (%)
Aneemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropeenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombotsütopeenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 405 patsienti

^b Gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 388 patsienti

^c Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 404 patsienti

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed/karboplatiin

Aneemiast ja trombotsütopeeniast teatati sagedamini inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini ravirühmas kui Taxoli ja karboplatiini rühmas (vastavalt 54% versus 28% ja 45% versus 27%).

Närvisüsteemi häired

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoteraapia metastaatilise rinnavähi korral
Neurotoksilisuse sagedus ja raskus oli inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidel üldiselt annusest sõltuv. Perifeerset neuropaatiat (enamasti 1. või 2. astme sensoorne neuropaatia) täheldati 68% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest, sellest 10% oli 3. raskusastmega ja 4. astme juhte ei olnud.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed/gemtsitabiin

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saavatel patsientidel oli mediaanne aeg 3. astme perifeerse neuropaatia esmakordse tekkimiseni 140 päeva. Mediaanne aeg taastumiseni vähemalt 1. astmeni oli 21 päeva ja mediaanne aeg taastumiseni perifeerse neuropaatia 3. astmelt astmeni 0 või 1. oli 29 päeva. Perifeerse neuropaatia tõttu ravi katkestanud patsientidest oli 44% (31 patsienti 70-st) võimalik jätkata ravi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste vähendatud annusega. Mitte ühelgi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsiendil ei tekkinud 4. astme perifeerset neuropaatiat.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed/karboplatiin

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiiniga ravitud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli mediaanne aeg raviga seotud 3. astme perifeerse neuropaatia esmakordse tekkimiseni 121 päeva ja mediaanne aeg raviga seotud 3. astme perifeerse neuropaatia paranemiseni 1. astmeni oli 38 päeva. 4. astme perifeerset neuropaatiat mitte ühelgi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiiniga ravitud patsiendil ei tekkinud.

Silma kahjustused

Ravi ajal inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ja turuletulekujärgse järelevalve käigus on harva teatatud nägemisteravuse langusest, tingituna tsüstjast kollatähni tursast (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed/gemtsitabiin

Pneumoniidist teatati sagedusega 4% paklitakseeli kasutamisel kombinatsioonis gemtsitabiiniga.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidel teatatud 17 pneumoniidi juhust lõppesid 2 surmaga. Patsiente tuleb pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Pärast nakkusliku etioloogia välistamist ja pneumoniidi diagnoosimist tuleb lõpetada ravi Naveruclif'i ja gemtsitabiiniga ning alustada kohe asjakohast ravi ja toetavate meetmete rakendamist (vt lõik 4.2).

Seedetrakti häired

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapia metastaatilise rinnavähi korral liiveldus tekkis 29% patsientidest ja kõhulahtisus 25% patsientidest.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapia metastaatilise rinnavähi korral Alopeetsiat täheldati > 80% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest. Enamik alopeetsiajuhte tekkis vähem kui ühe kuu jooksul ravi alustamisest inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega. Enamikul patsientidest, kellel tekib alopeetsia, tekib eeldatavalt märgatav juuste väljalangemine $\geq 50\%$.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapia metastaatilise rinnavähi korral Artralgia tekkis 32% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud patsientidest ja 6% juhtudest oli see raske. Müalgia tekkis 24% paklitakseeliga ravitud patsientidest ja 7% juhtudest oli see raske. Sümptomid olid harilikult mööduvad, tekkides tavaliselt kolme päeva jooksul pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamist ja möödudes ühe nädala jooksul.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste monoterapia metastaatilise rinnavähi korral Asteenias/väsimusest teatati 40% patsientidest.

Lapsed

Uuringus osales 106 patsienti, kellest 104 olid lapsed vanuses 6 kuud kuni vähem kui 18 aastat (vt lõik 5.1). Igal patsiendil esines vähemalt 1 kõrvaltoime. Kõige sagedamini teatati järgnevatest kõrvaltoimetest: neutroopenia, aneemia, leukopeenia ja pürektsia. Teadete kohaselt esinesid rohkem kui kahel patsiendil järgnevad rasked kõrvaltoimed: pürektsia, seljavalu, perifeerne ödeem ja oksendamine. Uusi ohutussignaale inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega ravitud vähesel arvul lastel ei tuvastatud ja nende ohutusprofiil sarnanes täiskasvanute omaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Paklitakseeli üleannustamise antidooti ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Ravi peab olema suunatud peamiste eeldatavate toksiliste tagajärgede leevendamisele, milleks on luuüdi supressioon, mukosiit ja perifeerne neuropaatia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD01

Toimemehhanism

Paklitakseel on mikrotuubulite vastane aine, mis soodustab mikrotuubulite moodustumist tubuliini dimeeridest ja depolümerisatsiooni ära hoides stabiliseerib mikrotuubuleid. Stabiliseerimise tulemusena pärsitakse mikrotuubulitest võrgustiku normaalset dünaamilist reorganiseerumist, mis on vajalik interfaasi toimumiseks ja raku mitootilisteks funktsioonideks. Lisaks sellele indutseerib paklitakseel kogu rakutsükli vältel häireid mikrotuubulite järjestuses või konfiguratsioonis ja mikrotuubulite mitmeid kahjustusi mitoosi ajal.

Naveruclif sisaldab inimese seerumi albumiini-paklitakseeli ligikaudu 180 nm suuruseid nanoosakesi, milles paklitakseel sisaldub mittekristalsel, amorfsele kujul. Pärast intravenoosset manustamist jagunevad nanoosakesed kiiresti ligikaudu 10 nm suurusteks lahustuvateks albumiiniga seotud paklitakseeli kompleksideks. Teatakse, et albumiin vahendab plasma koostisosade endoteliaalset kaveolaarset transsütoosi ja *in vitro* uuringud näitasid, et albumiini sisaldumine paklitakseelis soodustab paklitakseeli transportimist endoteliaalsetesse rakkudesse. Hüpoteesi kohaselt vahendab seda soodustatud transendoteliaalset kaveolaarset transporti gp-60 albumiini retseptor ning paklitakseel akumulereb tuumori piirkonda paremini tänu albumiini siduvale tsüsteiinirikmale erituvale happelisele valgule.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rinnavähk

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamist metastaatilise rinnavähi ravis toetavad andmed 106 patsiendi kohta, kes osalesid kahes ühe ravirühmaga, avatud uuringus, ja andmed 454 patsiendi ravi kohta randomiseeritud, III faasi võrdlusuuringus. Teave on esitatud allpool.

Ühe ravirühmaga avatud uuringud

Ühes uuringus manustati inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi 30 minutit kestnud infusioonina annuses 175 mg/m² 43 metastaatilise rinnavähiga patsiendile. Teises uuringus kasutati annust 300 mg/m² 30 minutit kestnud infusioonina 63 metastaatilise rinnavähiga patsiendile. Patsiente raviti ilma eelneva steroidravita või plaanilise G-CSF toetuseta. Ravitsükli manustati 3-nädalaste intervallidega. Kõik patsientide ravivastuse määrad olid vastavalt 39,5% (95% usaldusvahemik: 24,9%...54,2%) ja 47,6% (95% usaldusvahemik: 35,3%...60,0%). Keskmise aeg haiguse progressioonini oli 5,3 kuud (175 mg/m²; 95% usaldusvahemik: 4,6...6,2 kuud ja 6,1 kuud (300 mg/m²; 95% usaldusvahemik: 4,2...9,8 kuud).

Randomiseeritud võrdlev uuring

See mitmekeskuseline uuring viidi läbi metastaatilise rinnavähiga patsientidega, keda raviti iga 3 nädala järel paklitakseeli monoteeraapiaga, mida manustati lahustipõhise paklitakseeli 175 mg/m² 3 tundi kestnud infusioonina, millele eelnes ülitundlikkust ärahoidva ravimi manustamine (N = 225), või inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi 260 mg/m² 30 minutit kestnud infusioonina ilma eelravimita (N = 229).

64% patsientidest oli uuringuga liitumisel halvenenud jõudlus (ECOG staatus 1 või 2); 79% oli siseelundite metastaasid ning 76% oli > 3 metastaasi. 14% patsientidest ei olnud varem keemiaravi saanud; 27% olid saanud keemiaravi ainult adjuvantravina, 40% metastaatilise haiguse raviks ja 19% nii metastaatilise haiguse kui ka adjuvantraviks. Viiekümne üheksale protsendile manustati uuringuravimit teise valiku ravina või edasise ravina. Seitsekümmend seitse protsenti patsientidest oli varem saanud ravi antratsükliinidega.

Üldise ravivastuse määrad ja haiguse progresseerumise aeg ning progressioonivaba elulemus ja esmast ravi saanud patsientide elulemus on ära toodud allpool.

Tabel 8: Üldine ravivastuse määr, mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni ja progressioonivaba elulemus, vastavalt uurija hinnangule

Efektiivsuse muutuja	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (260 mg/m ²)	Lahustipõhine paklitakseel (175 mg/m ²)	p-väärtus
<i>Ravivastuse määr [95% usaldusvahemik] (%)</i>			
> esmavaliku ravi	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esmavaliku ravi	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Mediaanne progressioonivaba elulemus [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esmavaliku ravi	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>* Elulemus [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esmavaliku ravi	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Andmed põhinevad kliinilise uuringu aruandel: CA012-0 dateeritud lõplik lisa (23. märts 2005)

^a Hii-ruut test (*chi-squared test*)

^b Logaritmiline astaktest (*Log-rank test*)

Ohutust hinnati kahesaja kahekümne üheksal patsiendil, keda raviti inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega randomiseeritud, kontrollitud kliinilises ravimiuuringus. Neurotoksilisust paklitakseeli suhtes hinnati paranemise alusel ühe taseme võrra patsientidel, kes kogesid 3. astme perifeerset neuropaatiat mis tahes ajal ravi jooksul. Perifeerse neuropaatia loomulikku kulgu baastasemeni, mis on tingitud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kumulatiivsest toksilisusest pärast > 6 ravikuuri, ei hinnatud ning see on teadmata.

Pankrease adenokartsinoom

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini võrdlemiseks gemtsitabiini monoraviga metastaatilise pankrease adenokartsinoomi esmavaliku ravina viidi läbi mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud avatud uuring 861 patsiendiga. inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi manustati patsientidele (N = 431) intravenoosse infusioonina 30...40 minuti jooksul annuses 125 mg/m², millele järgnes gemtsitabiini intravenoosne infusioon 30...40 minuti jooksul annuses 1000 mg/m² ja mida manustati iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Võrdlusravi rühma patsiendid (N = 430) said monoterapiat gemtsitabiiniga soovitatava annuse ja raviskeemi kohaselt. Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

431 pankrease adenokartsinoomiga patsiendist, kes randomiseeriti inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja gemtsitabiini kombinatsioonravi rühma, olid enamik (93%) valgenahalised, 4% mustanahalised ja 2% asiaadid. 16% oli sooritusvõime Karnofsky järgi (*Karnofsky Performance Status*, KPS) 100; 42% oli KPS 90; 35% oli KPS 80; 7% oli KPS 70 ja < 1% patsientidest oli KPS vähem kui 70. Südame-veresoonkonna haiguste kõrge riskiga, anamneesis perifeersete arterite haigusega ja/või sidekoe häiretega ja/või interstitsiaalse kopsuhaigusega patsiendid jäeti uuringust välja.

Patsientide ravi mediaanne kestus oli inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini rühmas 3,9 kuud ja gemtsitabiini rühmas 2,8 kuud. 32% inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini rühma patsientidest said ravi 6 kuud või kauem, võrreldes 15% gemtsitabiini rühma patsientidest. Ravitud populatsioonis oli gemtsitabiini annuse mediaanne suhteline intensiivsus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini rühmas 75% ja gemtsitabiini rühmas 85%. inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste annuse mediaanne suhteline intensiivsus oli 81%. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini rühmas manustati suurem mediaanne kumulatiivne gemtsitabiini annus ($11\,400\text{ mg/m}^2$) kui gemtsitabiini rühmas (9000 mg/m^2).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Põhilised teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine ravivastuse määr (ORR); mõlemat hinnati sõltumatu keskse pimemeetodil radioloogilise läbivaatusega, kasutades RECIST (solliiduumorite ravivastuse hindamiskriteeriumid) juhiseid (versioon 1.0).

Tabel 9: Efektiivsuse tulemused randomiseeritud uuringus pankrease adenokartsinoomi patsientidega (ravikavatsuslik populatsioon)

	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (125 mg/m ²)/gemtsitabiin (N = 431)	Gemtsitabiin (N = 430)
Üldine elulemus		
Surmajuhtude arv (%)	333 (77)	359 (83)
Mediaanne üldine elulemus, kuud (95% usaldusvahemik)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% usaldusvahemik) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Elulemuse % (95% usaldusvahemik)		
1 aasta	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 aastat	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. protsentiili üldine elulemus (kuud)	14,8	11,4
Progressioonivaba elulemus		
Surm või progresseerumine, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediaanne progressioonivaba elulemus, kuud (95% usaldusvahemik)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% usaldusvahemik) ^a	0,69 (0,581, 0,821)	
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Üldine ravivastuse määr		
Kinnitust leidnud täielik või osaline üldine ravivastus, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% usaldusvahemik	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95% usaldusvahemik)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-väärtus (hii-ruut test)	< 0,0001	

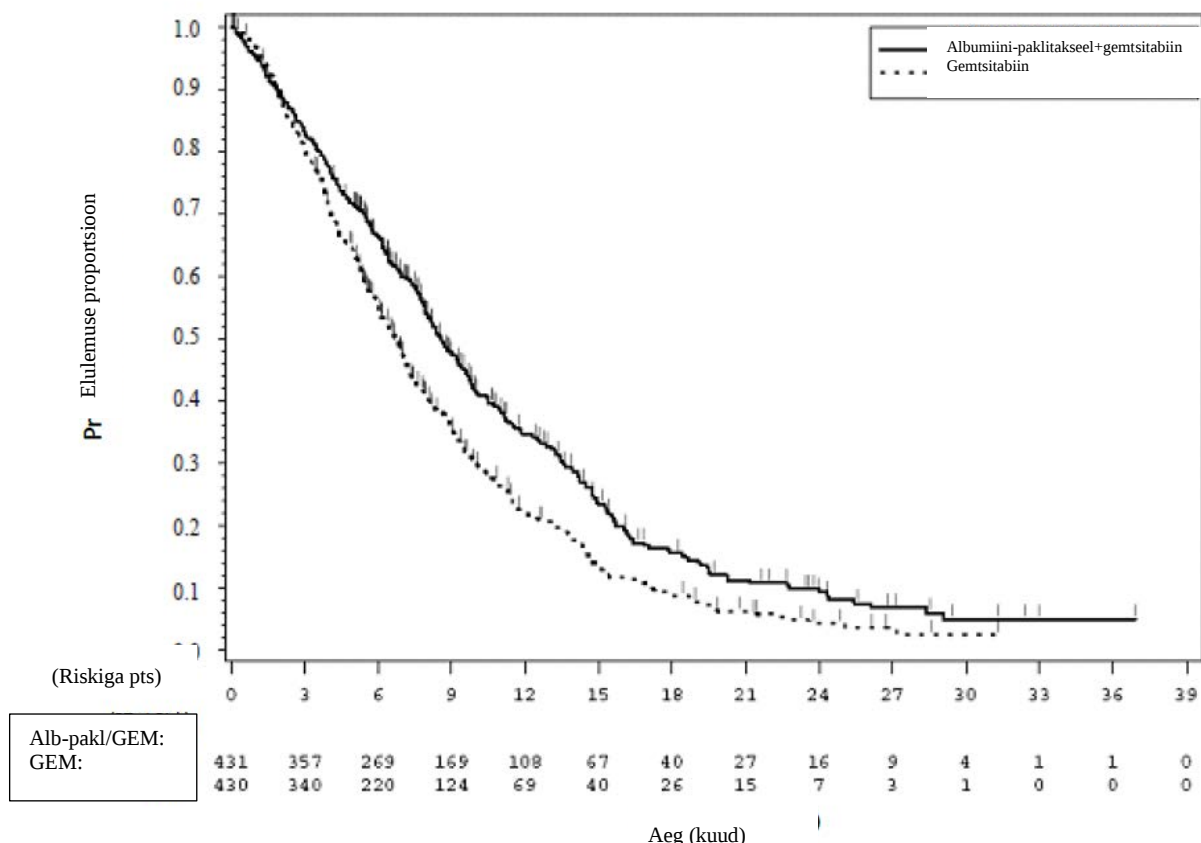
HR_{A+G/G} = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi+gemtsitabiini/gemtsitabiini riskitiheduste suhe, p_{A+G/pG} = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi+gemtsitabiini/gemtsitabiini ravivastuse esinemissagedus

^a stratifitseeritud Coxi proportsionaalsete riskide mudel

^b stratifitseeritud logaritmiline astaktest, stratifitseeritud geograafiliste piirkondade järgi (Põhja-Ameerika võrreldes teistega), KPS (70...80 versus 90...100) ja maksa metastaaside olemasolu (jah või ei).

Üldine elulemus paranes inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini rühma patsientidel statistiliselt olulisel määral, võrreldes gemtsitabiini monoterapiaga; mediaanne üldine elulemus pikenes 1,8 kuu võrra, üldine suremusrisk vähenes 28%, 1 aasta elulemus paranes 59% ja 2 aasta elulemusmäär 125%.

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (ravikavatsuslik populatsioon)



Ravi mõju osas üldisele elulemusele olid inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini rühma tulemused paremad enamikus eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades (sealhulgas sugu, KPS, geograafiline piirkond, pankreasevähi esmane paiknemine, staadium diagnoosimisel, maksametastaaside olemasolu, peritoneaalse kartsinomatoosi olemasolu, eelnev Whipple'i protseduur, sapiteede stendi olemasolu ravi algul, kopsumetastaaside olemasolu ja metastaasikohtade arv). Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat oli inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini ja gemtsitabiini rühmas elulemuse riskisuhe (HR) 1,08 (95% usaldusvahemik 0,653; 1,797). Normaalse ravieelse CA 19-9 tasemega patsientidel oli elulemuse riskitiheduste suhe 1,07 (95% usaldusvahemik 0,692; 1,661).

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/gemtsitabiini rühma patsientide progressioonivaba elulemus paranes statistiliselt oluliselt, võrreldes gemtsitabiini monoraviga: mediaanne progressioonivaba elulemus pikenes 1,8 kuud.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud uuring hõlmas 1052 patsienti IIIb/IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, kes ei olnud saanud keemiaravi. Uuringus võrreldi inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi kombinatsioonis karboplatiiniga ja lahustipõhist paklitakseeli kombinatsioonis karboplatiiniga esmavaliku ravina kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Rohkem kui 99% patsientidest oli jõudlus 0 või 1 ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) määratluse alusel. uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli olemasolev ≥ 2 astme neuropaatia või ükskõik millist tähtsat elundisüsteemi hõlmavaid tõsiseid meditsiinilisi riskitegureid. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi manustati patsientidele (N = 521) iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval annuses 100 mg/m² intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kasutamata eelravi steroididega ja profülaktikat granuloosüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga. Karboplatiini manustamist alustati kohe pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamise lõpetamist ning seda manustati annuses AUC = 6 mg•min/ml intravenoosselt ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval. Lahustipõhist paklitakseeli manustati

patsientidele (N = 531) annuses 200 mg/m² intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul standardse eelraviga, ning seejärel manustati karboplatiini intravenoosselt annuses AUC = 6 mg•min/ml. Igat ravimit manustati iga 21-päevase tsükli 1. päeval. Mõlemas uuringurühmas manustati ravimit kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsientide mediaanne ravitsükli arv mõlemas uuringurühmas oli 6.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, määratletuna patsientide osakaaluna, kes saavutasid objektiivse tõendatud täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse sõltumatu keske pimendatud radioloogilise läbivaatuse põhjal, kasutades RECIST (versioon 1.0) kriteeriume. Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/karboplatiini rühma patsientidel oli üldine ravivastuse määr oluliselt kõrgem, võrreldes kontrollrühma patsientidega: 33% *versus* 25%, p = 0,005 (tabel 10). Üldine ravivastuse määr erines oluliselt inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ja karboplatiini kombinatsioonravi rühma patsientide ja kontrollrühma patsientide vahel, kellel oli histoloogiliselt lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk (N = 450, 41% vs 24%, p < 0,001), kuid see erinevus ei kajastunud progresseerumisvaba elulemuse ega üldise elulemuse erinevusena. Histoloogiliselt mittelamerakulise kasvajaga patsientidel üldine ravivastuse määr ravirühmade vahel ei erinenud (N = 602, 26% vs 25%, p = 0,808).

Tabel 10: Ravivastuse üldine esinemissagedus mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)

Efektiivsuse parameeter	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (100 mg/m² nädalas) + karboplatiin (N = 521)	Lahustipõhine paklitakseel (200 mg/m² iga 3 nädala järel) + karboplatiin (N = 531)
Üldine ravivastuse määr (sõltumatu hinnang)		
Tõendatud täielik või osaline üldine ravivastus, 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-väärtus ^a	0,005	

CI = usaldusvahemik; HR_{A/T} = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini riskitiheduste suhe;

p_A/p_T = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakese/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini ravivastuse määrade suhe.

^a P-väärtus põhineb hii-ruut testil.

Progresseerumisvaba elulemus (pimemeetodil radioloogilise hinnangu põhjal) ja üldine elulemus kahe ravirühma vahel statistiliselt olulisel määral ei erinenud. Tehti samaväärsuse analüüs progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse kohta, kasutades eelnevalt määratletud 15% samaväärsuse määra. Progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse osas oli samaväärsuse kriteerium täidetud, nendega seotud riskitiheduste suhte 95% usaldusvahemiku ülempiir oli vähem kui 1,176 (tabel 11).

Tabel 11: Progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse mittehaldumuse analüüsid mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)

Efektiivsuse parameeter	Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesed (100 mg/m² nädalas) + karboplatiin	Lahustipõhine paklitakseel (200 mg/m² iga 3 nädala järel) + karboplatiin (N = 531)
--------------------------------	---	--

	(N = 521)	
Progresseerumisvaba elulemus ^a (sõltumatu hinnang)		
Surm või progresseerumine, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediaanne progresseerumisvaba elulemus, kuud (95% CI)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95% usaldusvahemik)	0,949 (0,830, 1,086)	
Üldine elulemus		
Surmajuhtumite arv, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediaanne üldine elulemus, kuud (95% CI)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = usaldusvahemik; HR_{A/T} = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini riskitiheduste suhe;

p_A/p_T = inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini ravivastuste määrade suhe.

^a Tulenevalt EMA metoodilistest kaalutlustest progresseerumisvaba elulemuse tulemusnäitaja suhtes ei kasutatud tsenseerimisel puuduvaid andmeid ega järgnevalt alustatud uut ravi.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.2).

Uuring ABI-007-PST-001 oli I/II faasi, mitmekeskuseline, avatud, annuse määramise uuring, millega hinnati kord nädalas manustatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste ohutust, taluvust ja esialgset efektiivsust korduvate või refraktaarsete soliidtuumoritega lastel ja selles osales kokku 106 patsienti vanuses ≥ 6 kuud kuni ≤ 24 aastat.

Uuringu I faasi osas osales kokku 64 patsienti vanuses 6 kuud kuni vähem kui 18 aastat ja selles määrati maksimaalse talutava annusena kindlaks 240 mg/m², mida manustati intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval.

II faasi osasse kaasati kokku 42 patsienti, kasutades Simoni kaheastmelist nn minimaks-kava; retsidiveeruva või refraktaarse Ewingi sarkoomi, neuroblastoomi või rabdomüosarkoomiga patsientide vanus oli 6 kuud kuni 24 aastat. Hinnati ravimi kasvavastast efektiivsust, kasutades üldist ravivastuse määra (ORR). 42-st patsiendist üks oli < 2 -aastane, 27 olid vanuses ≥ 2 kuni < 12 aastat, 12 olid ≥ 12 kuni < 18 aastat vanad ja 2 täiskasvanud patsienti olid ≥ 18 kuni 24 aasta vanused.

Patsiente raviti mediaaniga 2 tsükli vältel maksimaalse talutava annusega. 41 patsiendist, kes sobisid 1. etapis efektiivsushinnangusse, ühel patsiendil rabdomüosarkoomi rühmas (N = 14) leidis kinnitust osaline ravivastus, mille tulemusena oli ravivastuse üldine esinemissagedus 7,1% (95% usaldusvahemik: 0,2; 33,9). Ewingi sarkoomi rühmas (N = 13) ega neuroblastoomi rühmas (N = 14) kinnitust leidnud täielikku ega osalist ravivastust ei saavutatud. Ükski uuringurühmadest ei jätanud 2. etapiga, kuna uuringuplaanis määratud nõuet, et rohkem kui kahel patsiendil peab esinema kinnitatud vastus, ei rahuldatud.

Üldine elulemuse mediaan, sealhulgas 1-aastase järelkontrolli perioodil, oli 32,1 nädalat (usaldusvahemik 95%: 21,4; 72,9), 32,0 nädalat (usaldusvahemik 95%: 12, ei tuvastatud) ja 19,6 nädalat (usaldusvahemik 95%: 4; 25,7) vastavalt Ewingi sarkoomi, neuroblastoomi ja rabdomüosarkoomiga rühmadel.

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste üldine ohutusprofiil lastel oli kooskõlas inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel (vt lõik 4.8). Nende tulemuste põhjal jõuti järeldusele, et monoterapiana kasutatud inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestel ei ole olulist kliinilist toimet ega kasulikku toimet elulemusele, mis õigustaks selle edasist arendamist laste ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Paklitakseeli farmakokineetikat on uuritud kliinilistes uuringutes inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste 30-minutilise ja 180-minutilise infusiooni puhul annustega 80 kuni 375 mg/m². Paklitakseeli süsteemne saadavus (kontsentratsioonikõvera alune pindala) suurenes lineaarselt 2653-lt kuni 16 736 ng.h/ml pärast annuste 80 kuni 300 mg/m² manustamist.

Uuringus kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidega võrreldi paklitakseeli farmakokineetilisi omadusi pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste intravenoosset manustamist 260 mg/m² 30 minuti jooksul lahustipõhise paklitakseeli annusega 175 mg/m², mida manustati 3 tunni jooksul. Mittekambrialse farmakokineetilise analüüsi põhjal oli paklitakseeli plasmakliirens inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega kiirem (43%) kui pärast lahustipõhise paklitakseeli süstimist ning selle jaotusruumala oli samuti suurem (53%). Lõplikes poolväärtusaegades erinevusi ei olnud.

Korduvmanustamise uuringus 12 patsiendiga, kellele manustati inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakesi intravenoosselt annuses 260 mg/m², varieerus AUC samal patsiendil 19% (vahemikus 3,21%...37,70%). Paklitakseeli akumulatsiooni mitme ravikuuri tulemusena ei esinenud.

Jaotumine

Pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamist soliidtuumoritega patsientidele jaotub paklitakseel ühtlaselt vererakkudesse ja -plasmasse ning seondub suurel määral vereplasma valkudega (94%).

Paklitakseeli seondumist valkudega pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste manustamist hinnati ultrafiltratsiooni teel sama patsiendi võrdlusuuringus. Vaba paklitakseeli fraktsioon oli inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste kasutamisel oluliselt suurem (6,2%) kui lahustipõhise paklitakseeli kasutamisel (2,3%). Selle tulemuseks oli seondumata paklitakseeli süsteemne saadavus inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega oluliselt kõrgem kui lahustipõhise paklitakseeliga, kuigi üldine süsteemne saadavus on võrreldav. See võib tuleneda asjaolust, et paklitakseel ei jäänud kinni kremofoor EL mitsellidesse, nagu see juhtub lahustil põhineva paklitakseeliga.

Avaldatud kirjanduse põhjal näitasid *in vitro* inimese seerumvalkudega seondumise uuringud, milles kasutati paklitakseeli kontsentratsioonides 0,1 kuni 50 µg/ml, et tsimetidiin, ranitidiin, deksametasoon ega difenhüdramiin ei mõjutanud paklitakseeli seondumist valkudega.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on kogu jaotusruumala ligikaudu 1741 l; suur jaotusruumala viitab paklitakseeli ulatuslikule jaotumisele väljaspool veresooni ja/või kudede seondumisele.

Biotransformatsioon ja eritumine

Avaldatud *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomide ja koeproovidega näitavad, et paklitakseel metaboliseerub peamiselt 6α-hüdroksüpaklitakseeliks ja kaheks vähemoluliseks metaboliidiks, st 3-*p*-hüdroksüpaklitakseeliks ja 6alfa-3-*p*-dihüdroksüpaklitakseeliks. Nende hüdroksüülitud metaboliitide moodustumist katalüüsivad CYP2C8, CYP3A4 ja vastavalt ka isoensüümid CYP2C8 ja CYP3A4.

Pärast inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste 30-minutilist infusiooni annuses 260 mg/m² metastaatilise rinnavähiga patsientidele, moodustas uriiniga muutumatult eritunud toimeaine kumulatiivne keskmine väärtus 4% manustatud koguanusest; vähem kui 1% eritus metaboliitidena, 6alfa-hüdroksüpaklitakseeli ja 3-*p*-hüdroksüpaklitakseelina, mis viitab ulatuslikule mitterenaalsele puhastumisele. Paklitakseel eritub põhiliselt sapiga pärast metabolismi maksas.

Kliinilises annusevahemikus 80 kuni 300 mg/m² on paklitakseeli keskmine plasmakliirens vahemikus 13 kuni 30 l/h/m² ja keskmine lõplik poolväärtusaeg vahemikus 13 kuni 27 tundi.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste populatsiooni farmakokineetikale uuriti kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel. See analüüs hõlmas normaalse maksatalitlusega ($n = 130$) ning olemasoleva kerge ($n = 8$), mõõduka ($n = 7$) või raske ($n = 5$) maksakahjustusega (Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähiinstituudi elundite talitlushäirete töörühma kriteeriumite järgi) patsiente. Tulemused näitavad, et kerge maksakahjustus (üldbilirubiin > 1 kuni $\leq 1,5$ x normvahemiku ülemise piiri) ei avalda kliiniliselt olulist mõju paklitakseeli farmakokineetikale. Mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni ≤ 3 x normvahemiku ülemise piiri) või raske (üldbilirubiin > 3 kuni ≤ 5 x normvahemiku ülemise piiri) maksakahjustusega patsientidel väheneb paklitakseeli maksimaalne eritumismäär 22% kuni 26% ning suureneb paklitakseeli keskmine AUC ligikaudu 20%, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksakahjustus ei mõjuta paklitakseeli $C_{\max}$ keskmist väärtust. Lisaks on paklitakseeli eritumine pöördvõrdeline üldbilirubiinitasemega ja võrdeline seerumi albumiinisaldusega.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste annuste kohandamisel vastavalt süsteemsele saadavusele puudub maksatalitluse (hinnatuna ravieelse albumiini või üldbilirubiini põhjal) ja neutropeeniaga.

Puuduvad farmakokineetilised andmed patsientide kohta, kellel üldbilirubiin on > 5 x normvahemiku ülemise piiri, ja pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientide kohta (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas normaalse neerufunktsiooniga ($n = 65$) ning olemasoleva kerge ($n = 61$), mõõduka ($n = 23$) või raske ($n = 1$) neerukahjustusega patsiente (Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti 2010. aasta soovituslike kriteeriumite esialgse variandi järgi). Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 90 ml/min) ei avalda kliiniliselt olulist mõju paklitakseeli maksimaalsele eritumismäärale ja süsteemsele saadavusele (AUC ja $C_{\max}$). Raske neerukahjustusega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Eakad

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas patsiente vanuses 24 kuni 85 aastat ning näitab, et vanus ei mõjuta oluliselt paklitakseeli maksimaalset eritumismäära ja süsteemset kontsentratsiooni (AUC ja $C_{\max}$).

Kaugelearenenud soliidtuumoriga 125 patsiendi andmete farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et ≥ 65 -aastastel patsientidel võib olla suurem soodumus neutropeenia tekkeks esimese ravitsükli jooksul, kuigi vanus paklitakseeli kontsentratsiooni vereplasmas ei mõjuta.

Lapsed

Paklitakseeli farmakokineetika pärast 30-minutilist intravenooset manustamist annuse tasemetel 120 mg/m^2 kuni 270 mg/m^2 määrati kindlaks I/II faasi uuringu I faasis 64 patsiendil (2 kuni ≤ 18 aastat), kellel olid korduvad või refraktaarsed lapseea soliidtuumorid. Pärast annuse suurendamist 120 -lt 270 mg/m^2 -ni olid paklitakseeli keskmine $AUC_{(0-\text{inf})}$ ja $C_{\max}$ vastavalt 8867 kuni 14361 ng·h/ml ja 3488 kuni 8078 ng/ml.

Annusega normaliseeritud maksimaalse ravimikontsentratsiooni väärtused olid uuringu annusevahemikus võrreldavad; kuid annusega normaliseeritud ravimikontsentratsiooni koguväärtused olid võrreldavad ainult annusevahemikus 120 mg/m^2 kuni 240 mg/m^2 ; madalam annusega normaliseeritud AUC_{∞} esines annuse tasemel 270 mg/m^2 . Maksimaalse talutava annuse 240 mg/m^2 kasutamisel oli keskmine kliirens 19,1 l/h ja keskmine lõplik poolväärtusaeg 13,5 tundi.

Lastel ja noorukitel suurenes suuremate annuste korral paklitakseeli kontsentratsioon ning iganädalased ravimikontsentratsioonid olid suuremad kui täiskasvanud patsientidel.

Teised loomupäraseid tegurid

Inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakeste populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitavad, et sugu, rass (aasia või europiidne) ning soliidtuumori tüüp ei mõjuta paklitakseeli süsteemset saadavust (AUC and C_{max}) kliiniliselt olulisel määral. Paklitakseeli AUC oli 50 kg kaaluvatel patsientidel ligikaudu 25% madalam kui 75 kg kaaluvatel patsientidel. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paklitakseeli kartsinogeenset toimet ei ole uuritud. Avaldatud teadete põhjal, milles arvestati farmakodünaamilist toimemehhanismi, on paklitakseel kliinilistes annustes potentsiaalselt kartsinogeenne ja genotoksiline aine. Nii *in vitro* (inimese lümfotsüütide kromosoomihälbed) kui ka *in vivo* (hiire mikrotuumade katsed) on paklitakseel osutunud klastogeenseks. Paklitakseel on osutunud genotoksiliseks *in vivo* (mikrotuumade katse hiirtel), aga ei tekitanud mutageensust Ames testis ega hiina hamstri munasarja/hüpoksantiin-guaaniin-fosforibosüültransferaasi (CHO/HGPRT) geenimutatsiooni katses.

Inimese terapeutilisest annusest väiksemate paklitakseeli annuste manustamine enne paaritumist ja paaritumise ajal oli seotud isas- ja emasrottide madala viljakusega ning fetotoksilisusega rottidel. Loomkatsed inimese seerumi albumiini-paklitakseeli nanoosakestega näitasid pöördumatut toksilist mõju isasloomade reproduktiivorganitele kliiniliselt olulise süsteemse saadavuse korral.

Paklitakseel ja/või selle metaboliidid eritusid lakteerivate rottide piima. Pärast radiomärgistatud paklitakseeli intravenoosset manustamist rottidele 9. ja 10. poegimisjärgsel päeval olid piima radioaktiivsuse kontsentratsioonid kõrgemad kui vereplasmas ja vähenesid paralleelselt kontsentratsioonidega vereplasmas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Albumiin (inimpäritolu) (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüültrüptofaani).

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus viaalis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus infusioonikotis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult ja seejärel 4 tunni jooksul temperatuuril 25°C, kui pole valguse eest kaitstud.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja infusioonikottide täitmist kohe ära kasutada, välja arvatud, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja infusioonikottide täitmise meetod välistab mikroobidega saastumise ohu.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Hoidmine sügavkülmas või külmkapis ei mõjuta ravimi stabiilsust. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersioon

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml viaal (1. tüüpi klaas) korgiga (bromobutüülkumm), välissulguriga (alumiinium), sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamise ettevalmistamine ja ettevaatusabinõud

Paklitakseel on tsütotoksiline vähivastane ravim ja nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul tuleb Naveruclif'i käsitlemisel olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitseriietust. Dispersiooni sattumisel nahale tuleb nahk kohe ja põhjalikult seebi ja veega puhtaks pesta. Aine sattumisel limaskestadele tuleb limaskestad kohe rohke veega loputada. Naveruclif'i peab

valmistama ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitsemise alal küllaldase väljaõppe saanud personal. Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi Naveruclif'i käsitseda.

Ekstravasatsiooni võimaluse tõttu on ravimi manustamise ajal soovitatav hoolikalt jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni suhtes. Naveruclif'i infusiooni piiramine 30 minutiga, nagu ette nähtud, vähendab infusiooniga seotud reaktsioonide tõenäosust.

Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamine

Naveruclif'i turustatakse steriilse lüofiliseeritud pulbrina, mis tuleb manustamiskõlblikuks muuta. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

100 mg viaal: steriilse süstlaga peab Naveruclif'i viaali aeglaselt, vähemalt 1 minuti jooksul süstima 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Lahus tuleb suunata vastu viaali siseseina. Lahust ei tohi süstida otse pulbrisse, sest see tekitab vahtu.

Pärast vedeliku lisamist peab viaal seisma vähemalt 5 minutit, tagamaks pulbri piisavat niiskumist. Seejärel tuleb viaali õrnalt ja aeglaselt keerata ja/või ümber pöörata vähemalt 2 minutit kuni kogu pulber on täielikult lahustunud. Vahu tekitamist tuleb vältida. Kui tekib vahtu või klompe, laske lahusel vähemalt 15 minutit seista, kuni vaht on alanenud.

Valmis dispersioon peab olema piimjas ja homogeenne ning selles ei tohi olla nähtavat sadet. Valmis dispersioonis võib tekkida mõningat setet. Kui on näha sadet või setet, tuleb viaali õrnalt tagurpidi pöörata, et tagada dispersiooni täielik taastumine enne manustamist.

Kontrollige viaalis sisalduvat dispersiooni osakeste sisaldumise suhtes. Ärge manustage valmistatud dispersiooni, kui viaalis on näha osakesi.

Tuleb arvutada patsiendile õige ja täpse annuse saamiseks (5 mg/ml dispersiooni) vajaminev kogus ja süstida lahustatud Naveruclif'i sobiv kogus tühja steriilsesse polüvinüülkloriidist või muust materjalist intravenoossesse kotti.

Määrdeainena silikoonõli sisaldavate meditsiiniseadmete (nt süstalde ja i.v. kottide) kasutamisel Naveruclif'i lahustamiseks ja manustamiseks võib moodustada valgukiude. Nende kiudude manustamise vältimiseks manustage Naveruclif'i infusioonikomplektiga, milles on 15 µm filter. 15 µm filtri kasutamine eemaldab kiud, kuid ei muuda lahustatud ravimi füüsikalisi ega keemilisi omadusi.

Väiksema kui 15 µm avaga filtrite kasutamine võib põhjustada filtri ummistumist.

Spetsiaalsete di(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) vabade lahuseanumate või manustamiskomplektide kasutamine ei ole Naveruclif'i infusioonidispersioonide valmistamiseks ja manustamiseks vajalik.

Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1778/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05. jaanuar 2024.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Naveruclif 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber
Paclitaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

3. ABIAINED

Albumiin (inimpäritolu) (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüültrüptofaani).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni pulber

1 viaal

100 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte asendada teiste paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaalid: hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt pakendi infolehte.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1778/001

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Naveruclif 5 mg/ml infusiooni pulber
Paclitaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

3. ABIAINED

Albumiin (inimpäritolu) (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüültrüptofaani).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonipulber

1 viaal

100 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte asendada teiste paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaalid: hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1778/001

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Naveruclif 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber paklitakseel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Naveruclif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Naveruclif'i kasutamist
3. Kuidas Naveruclif'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Naveruclif'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Naveruclif ja milleks seda kasutatakse

Naveruclif sisaldab toimeainena paklitakseeli, mis on seotud inimvalgu, albumiiniga väikeste osakestena, mida nimetatakse nanoosakesteks. Paklitakseel kuulub ravimite rühma, mille nimi on taksaanid ning mida kasutatakse vähiravis.

- Paklitakseel on ravimi kasvajat mõjutav osa, mille toimel peatub kasvajarakkude jagunemine – see tähendab nende hävimist.
- Albumiin on ravimi osa, mis aitab paklitakseelil veres lahustuda ja läbida veresoonte seinu kasvajani jõudmiseks. See tähendab, et ei ole vaja kasutada teisi keemilisi aineid, millel võib olla eluohtlikke kõrvaltoimeid. Selliseid kõrvaltoimeid tekib Naveruclif'iga oluliselt vähem.

Milleks Naveruclif'i kasutatakse

Naveruclif'i kasutatakse järgnevalt loetletud vähivormide raviks.

Rinnavähk

- Rinnavähk, kui see on levinud teistesse kehaosadesse (seda nimetatakse siiretega rinnavähiks).
- Naveruclif'i kasutatakse siiretega rinnavähi raviks, kui on proovitud vähemalt ühte muud ravimeetodit, kuid see ei ole toimet avaldanud, ja kui teile ei sobi antratsükliinide ravimrühma kuuluvad ravimid.
- Siiretega rinnavähiga inimestel, kellele manustati Naveruclif'i pärast mõne muu ravi ebaõnnestumist, oli suurem tõenäosus kasvaja suuruse vähenemiseks ja nad elasid kauem kui inimesed, kes said alternatiivset ravi.

Pankreasevähk

- Naveruclif'i kasutatakse siiretega pankreasevähi raviks koos teise ravimi gemtsitabiiniga. Siiretega pankreasevähiga (pankreasevähk, mis on levinud teistesse kehaosadesse) patsiendid, kellele kliinilises uuringus manustati Naveruclif'i koos gemtsitabiiniga, elasid kauem patsientidest, kellele manustati ainult gemtsitabiini.

Kopsuvähk

- Naveruclif'i kasutatakse koos karboplatiiniks nimetatava ravimiga ka kõige levinumat tüüpi kopsuvähi, mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.
- Naveruclif'i kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähi raviks juhul, kui kirurgiline või kiiritusravi ei ole haiguse raviks sobivad.

2. Mida on vaja teada enne Naveruclif'i kasutamist

Naveruclif'i ei tohi kasutada

- kui olete paklitakseeli või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last;
- kui teie vere valgeliblede arv on madal (neutrofiilide arv ravi algul < 1500 rakku/mm³ – teie arst nõustab teid selles osas).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Naveruclif'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega

- kui teie neerud töötavad halvasti;
- kui teil on tõsiseid probleeme maksaga;
- kui teil on probleeme südamega.

Kui teil tekib ravi ajal Naveruclif'iga mõni ülalpool loetletud sümptomitest, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega; teie arst võib ravi lõpetada või annust vähendada:

- kui teil tekib ebanormaalseid verevalumeid, verejookse või infektsiooninähte, näiteks kurguvalu või palavik;
- kui te tunnete tuimust, surinat, torkeid, tundlikkust puudutusele või lihasnõrkust;
- kui teil on hingamishäired, näiteks õhupuudus või kuiv köha.

Lapsed ja noorukid

Naveruclif on ette nähtud ainult täiskasvanutele ning seda ei tohi võtta lapsed ja alla 18 aasta vanused noorukid.

Muud ravimid ja Naveruclif

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ilma retseptita ostetud, sealhulgas taimseid ravimeid. Põhjus on selles, et Naveruclif võib mõjutada mõne teise ravimi toimet. Ka teatud teised ravimid võivad mõjutada Naveruclif'i toimet.

Olge ettevaatlik ja pidage nõu oma arstiga, kui võtate Naveruclif'i samal ajal mõne järgmise ravimiga:

- infektsiooniravimid (st antibiootikumid, nt erütromütsiin, rifampitsiin jt; küsige oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt, kui te ei ole kindel, kas teie kasutatav ravim on antibiootikum), sealhulgas seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool)
- meeleoluhäireid stabiliseerivad ravimid, mida nimetatakse ka antidepressantideks (nt fluoksetiin)
- krambihoogude (epilepsia) vastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin)
- vere lipiidisaldust alandavad ravimid (nt gemfibrosiil)
- kõrvetiste või maohaavade ravimid (nt tsimetidiin)
- HIV ja AIDSi ravimid (nt ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir, nelfinaviir, efavirens, nevirapiin)
- klopidoogreeliks nimetatav ravim, mida kasutatakse trombide ennetamiseks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Paklitakseel võib põhjustada raskeid sünnidefekte ja sellepärast ei tohi rasedad seda kasutada. Arst suunab teid rasedusuuringule enne ravi alustamist Naveruclif'iga.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Naveruclif'iga ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ärge imetage last ravi ajal Naveruclif'iga, sest ei ole teada, kas toimeaine paklitakseel eritub rinnapiima.

Meespatsientidel on soovitatav kasutada tõhusat eostamisvastast vahendit ja vältida lapse eostamist ravi ajal ja vähemalt 3 kuu vältel pärast ravi lõppu ning käia nõustamisel sperma konserveerimise osas enne ravi algust, sest ravi Naveruclif'i ga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed võivad pärast Naveruclif'i manustamist tunda väsimust või pearinglust. Sel juhul ärge juhtige autot ega töötage tööriistade ega masinatega.

Kui teile antakse ravikuuri raames muid ravimeid, pidage autojuhtimise ja masinatega töötamise osas nõu oma arstiga.

Naveruclif sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Naveruclif'i kasutada

Naveruclif'i manustab teile tilgutiga veeni medõde või arst. Teile manustatav annus sõltub teie kehapindalast ja vereproovi tulemustest. Tavaline annus rinnavähi korral on 260 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel. Tavaline annus kaugelearenenud pankreasevähi korral on 125 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel. Tavaline annus mitteväikerakk-kopsuvähi korral on 100 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel.

Kui sageli teile Naveruclif'i manustatakse?

Naveruclif'i manustatakse siiretega rinnavähi raviks harilikult üks kord iga kolme nädala järel (21-päevase tsükli 1. päeval).

Kaugelearenenud pankreasevähi korral manustatakse Naveruclif'i iga 28-päevase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval ning gemtsitabiini manustatakse vahetult pärast Naveruclif'i.

Mitteväikerakk-kopsuvähi korral manustatakse Naveruclif'i üks kord nädalas (s.t 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval) koos karboplatiiniga, mida manustatakse iga kolme nädala järel (s.t ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval) kohe pärast Naveruclif'i annuse manustamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st:

- juuste väljalangemine (enamikul juhtudest tekkis juuste väljalangemine vähem kui ühe kuu jooksul ravi alustamisest Naveruclif[®] iga; enamikul patsientidest, kellel juuste väljalangemine tekib, on see märgatav (üle 50%));
- lööve;
- teatavat tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilid, lümfotsüüdid või leukotsüüdid) arvu ebanormaalne vähenemine veres;
- punaliblede vähesus;
- trombotsüütide arvu vähenemine veres;
- mõju perifeersetele närvidele (valu, tuimus, torkimistunne või tundlikkuse kadu);
- valu liigeses või liigestes;
- lihasvalu;
- iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suu valulikkus, isutus;
- oksendamine;
- nörkus ja väsimus, palavik;
- dehüdratsioon, maitsetundlikkuse muutused, kaalulangus;
- madal kaaliumitase veres;
- depressioon, unehäired;
- peavalu;
- külmavärinad;
- hingamisraskus;
- pööritustunne;
- limaskestade ja pehmete kudede tursed;
- maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate tõus;
- jäsemevalu;
- köha;
- kõhuvalu;
- ninaverejooksud.

Sageli esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st:

- sügelus, naha kuivus, küünte kahjustused;
- infektsioon, palavik koos teatavat tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemisega veres, õhetus, soor, raske infektsioon (nakkus) veres, mis võib olla põhjustatud vere valgeliblede vähenemisest;
- kõikide vererakkude arvu vähenemine;
- rindkere- või kurguvalu;
- seedehäire, ebamugavustunne kõhus;
- ninakinnisus;
- seljavalu, luuvalu;
- lihaste koordinatsioonihäired või raskused lugemisega, pisaravoolu suurenemine või vähenemine, ripsmete väljalangemine;
- muutused südame löögisageduses või –rütmis, südamepuudulikkus;
- vererõhu langus või tõus;
- nõelatorke koha punetus või turse;
- ärevus;
- kopsuinfektsioon;
- kuseteede infektsioon;
- soolesulgus, jämesoolepõletik, sapiteedepõletik;
- äge neerupuudulikkus;
- vere bilirubiinitaseme tõus;

- verikõha;
- suukuivus, neelamisraskus;
- lihasnõrkus;
- hägune nägemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st:

- kehakaalu tõus, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres, neerutalitluse langus, vere suhkrusisalduse tõus, vere fosforisisalduse tõus;
- reflekside vähenemine või puudumine, tahtmatud liigutused, valu piki närvi, minestamine, pööratustunne püstitõusmisel, värisemine, näonärvihalvatus;
- ärritunud silmad, valulikud silmad, punased silmad, sügelevad silmad, topeltnägemine, vähenenud nägemine või vilkuvate tuled nägemine; nägemise ähmastumine võrkkesta turse tõttu (tsüstjas kollatähni turse);
- kõrvavalu, helinad kõrvus;
- köhimine lima eritusega, õhupuuduse tekkimine käimisel või trepist kõndimisel, vesine või kuiv nina, vähenenud hingamiskahin, vesi kopsus, hääle kadu, kopsutromb, kõrikuivus;
- soolegaasid, kõhukrambid, valulikud igemed, rektaalne veritsus;
- valulik urineerimine, sage urineerimine, veri uriinis, võimetus uriini kinni hoida;
- sõrmeküünte valulikkus; ebamugavustunne sõrmeküüntes, sõrmeküünte kadu, nahalööve, naha valulikkus, päikse käes punaseks muutuv nahk, naha värvimuutused, rohke higistamine, öine higistamine, valged laigud nahal, haavandid, näoturse;
- vere fosforisisalduse langus, vedelikupeetus, vere madal albumiinisaldus, suurenenud janu, vere kaltsiumisisalduse langus, vere suhkrusisalduse tõus, vere naatriumisisalduse langus;
- valu ja tursed ninas, nahainfektsioonid, infektsioon kateetri tõttu;
- verevalumid;
- valu tuumori asukohas, tuumori surm;
- vererõhu langus seistes, käte ja jalgade külmetamine;
- raskused käimisel, tursed;
- allergilised reaktsioonid;
- vähenenud maksafunktsioon, maksa suurenemine;
- valu rinnus;
- rahutus;
- väikesed veritsused nahas trombid tõttu;
- seisund, millega kaasneb vere punaliblede hävimine ja äge neerupuudulikkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st:

- naha reaktsioon mingile muule ainele või kopsupõletik pärast kiiritust;
- verehüüve;
- väga aeglane pulss, infarkt;
- ravimi lekkimine veenist;
- südame erutusjuhtehäire (atrioventrikulaarne blokaad).

Väga harvad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st:

- naha ja limaskestade tõsine põletik/lööve (Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs).

Teadmata kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- naha kõvastumine/paksenemine (sklerodermia)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Naveruclif'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid: hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb dispersioon kohe ära kasutada. Kui kohe ei kasutata, võib dispersiooni hoida külmkapis (2°C...8°C) kuni 24 tundi viaalis, originaalpakendis ja valguse eest kaitstult.

Intravenoosses tilgutis olevat manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni võib hoida külmkapis (2°C...8°C) valguse eest kaitstult kuni 24 tundi.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult ja seejärel 4 tunni jooksul temperatuuril 25°C, kui see pole valguse eest kaitstud.

Teie arst või apteeker vastutab kasutamata Naveruclif'i õigel viisil hävitamise eest.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Naveruclif sisaldab

- Toimeaine(d) on paklitakseel. Iga viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.
- Teine koostisosa on albumiin (inimpäritolu) (mis sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüültrüptofaani), vt lõik 2 „Naveruclif sisaldab naatriumi”.

Kuidas Naveruclif välja näeb ja pakendi sisu

Naveruclif on valge kuni kollane pulber või lüofiliseeritud kook infusioonidispersiooniks. Naveruclif'i turustatakse klaasist viaalides, mis sisaldavad 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice, Poola

või

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,
Hispaania

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Meditsiini- või tervishoiutöötajad

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamise-, käsitlemise- ja hävitamisjuhend

Valmistamine ja ettevaatusabinõud manustamiseks

Paklitakseel on tsütotoksiline vähivastane ravim ja nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul tuleb Naveruclif'i käsitlemisel olla ettevaatlik. Peab kasutama kindaid, prille ja kaitseriietust. Naveruclif'i dispersiooni sattumisel nahale tuleb nahk kohe ja põhjalikult seebi ja veega puhtaks pesta. Naveruclif'i sattumisel limaskestadele tuleb limaskestad kohe rohke veega loputada. Naveruclif'i peab valmistama ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemise alal küllaldase väljaõppe saanud personal. Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi Naveruclif'i käsitseda.

Ekstrasatsiooni võimaluse tõttu on ravimi manustamise ajal soovitatav hoolikalt jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni suhtes. Naveruclif'i infusiooni piiramine 30 minutiga, nagu ette nähtud, vähendab infusiooniga seotud reaktsioonide tõenäosust.

Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine

Naveruclif'i tuleb manustada kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud asutuses.

Naveruclif'i turustatakse steriilse lüofiliseeritud pulbrina, mis tuleb manustamiskõlblikuks muuta. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena. Naveruclif'i valmis dispersiooni manustatakse intravenoosselt, kasutades 15 µm filtrit sisaldavat infusioonikomplekti.

Steriilse süstlaga tuleb Naveruclif'i viaali aeglaselt, vähemalt 1 minuti jooksul, süstida 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Lahusti tuleb suunata vastu viaali siseseina. Lahust ei tohi süstida otse pulbrisse, sest see tekitab vahtu.

Pärast vedeliku lisamist peab viaal seisma vähemalt 5 minutit, tagamaks pulbri piisavat niiskumist. Seejärel tuleb viaali õrnalt ja aeglaselt keerata ja/või ümber pöörata vähemalt 2 minutit kuni kogu pulber on täielikult lahustunud. Vahu tekitamist peab vältima. Kui tekib vahtu või klompe, tuleb lasta dispersioonil vähemalt 15 minutit seista, kuni vaht on alanenud.

Valmistatud dispersioon peab olema piimjas ja homogeenne ning selles ei tohi olla nähtavat sadet. Valmistatud dispersioonis võib tekkida mõningat setet. Kui on näha sadet või setet, tuleb viaali õrnalt tagurpidi pöörata, et tagada dispersiooni täielik taastumine enne manustamist.

Kontrollige viaalis sisalduvat dispersiooni osakeste sisaldumise suhtes. Ärge manustage valmistatud dispersiooni, kui viaalis on näha osakesi.

Tuleb arvutada patsiendile õige ja täpse annuse saamiseks (5 mg/ml dispersiooni) vajaminev kogus ja süstida lahustatud Naveruclif'i sobiv kogus tühja steriilsesse polüvinüülkloriidist või muust materjalist intravenoossesse kotti.

Määrdeainena silikoonõli sisaldavate meditsiiniseadmete (nt süstalde ja i.v. kottide) kasutamisel Naveruclif'i lahustamiseks ja manustamiseks võib moodustada valgukiude. Nende kiudude manustamise vältimiseks manustage Naveruclif'i infusioonikomplektiga, milles on 15 µm filter. 15 µm filtri kasutamine eemaldab kiud, kuid ei muuda lahustatud ravimi füüsikalisi ega keemilisi omadusi.

Väiksema kui 15 µm avaga filtrite kasutamine võib põhjustada filtri ummistumist.

Spetsiaalsete di(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) vabade lahuseanumate või manustamiskomplektide kasutamine ei ole Naveruclif'i infusioonidispersioonide valmistamiseks ja manustamiseks vajalik.

Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine. Mis tahes kasutamata jäänud preparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Stabiilsus

Naveruclif'i avamata viaalid on stabiilsed kuni pakendil näidatud kuupäevani, kui viaali hoitakse välispakendis ja valguse eest kaitstult. Hoidmine sügavkülmas või külmkapis ei mõjuta ravimi stabiilsust. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus viaalis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus infusioonikotis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult ja seejärel 4 tunni jooksul temperatuuril 25°C, kui see pole valguse eest kaitstud.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja infusioonikottide täitmist kohe ära kasutada, välja arvatud, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja infusioonikottide täitmise meetod välistab mikroobidega saastumise ohu.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.