

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naveruclif 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, dispersiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, dispersiota varten (infuusiokuiva-aine)

Käyttökuntoon saatetun dispersion pH on 6–7,5 ja osmolaalisuus 300–380 mOsm/kg.

Valkoisesta keltaiseen vivahtava jauhe tai kylmäkuivattu kakku.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Naveruclif ainoana lääkkeenä on tarkoitettu metastaattisen rintasyövän hoitoon aikuisilla potilailla, joiden metastaattisen sairauden ensilinjan hoito on epäonnistunut ja joille vakiintunut antrasykliiniä sisältävä hoito ei ole indisoitu (ks. kohta 4.4).

Naveruclif yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuisille potilaille, joilla on metastaattinen haiman adenokarsinooma.

Naveruclif yhdistelmänä karboplatiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastaville aikuisille potilaille, joille mahdollisesti kuratiivinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Naveruclif tulee antaa potilaalle ainoastaan pätevän onkologin valvonnassa sytotoksisten aineiden antamiseen erikoistuneessa yksikössä. Sitä ei saa korvata muilla paklitakselin valmistemuodoilla, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden paklitakselivalmistemuotojen kanssa.

Annostus

Rintasyöpä

Suosittelun Naveruclif-annos on 260 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana joka kolmas viikko.

Annostuksen sovittaminen rintasyövän hoidon aikana

Jos potilaalla on ollut voimakas neutropenia (neutrofiilit < 500 solua/mm³ vähintään viikon ajan) tai voimakas sensorinen neuropatia Naveruclif-hoidon aikana, hänen annostaan on pienennettävä siten, että se on seuraavilla hoitjaksoilla 220 mg/m². Voimakkaan neutropenian tai voimakkaan sensorisen neuropatian uusiutumisen jälkeen annosta on pienennettävä lisää siten, että se on 180 mg/m².

Naveruclif-valmistetta ei tule antaa, ennen kuin neutrofiilimäärä on palautunut lukemaan > 1 500 solua/mm³. Asteen 3 sensorisessa neuropatiassa hoito keskeytetään, kunnes neuropatia on lieventynyt asteeseen 1 tai 2, minkä jälkeen kaikkien seuraavien hoitjaksojen annosta pienennetään.

Haiman adenokarsinooma

Naveruclif-valmisteen suositeltu annos yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa on 125 mg/m² laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1,8 ja 15. Samanaikaisesti annettavan gemsitabiinin suositeltu annos on 1 000 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana välittömästi Naveruclif-valmisteen annon päätyttyä kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1,8 ja 15.

Annostuksen sovittaminen haiman adenokarsinooman hoidon aikana

Taulukko 1. Annoksen pienentäminen haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille

Annostaso	Naveruclif-annos (mg/m ²)	Gemsitabiiniannos (mg/m ²)
Täysi annos	125	1 000
1. annostason pienentäminen	100	800
2. annostason pienentäminen	75	600
Jos annosta täytyy tämän lisäksi pienentää	Lopeta hoito	Lopeta hoito

Taulukko 2. Annoksen muuttaminen neutropenian ja/tai trombosytopenian yhteydessä hoitosyklin alussa tai sen kuluessa haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille

Hoito-syklin päivä	Absoluuttinen neutrofiilimäärä (solua/mm ³)		Verihiutalemäärä (solua/mm ³)	Naveruclif-annos	Gemsitabiiniannos
Päivä 1	< 1 500	TAI	< 100 000	Myöhennä annoksia kunnes määrät ovat normalisoituneet	
Päivä 8	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Pienennä annoksia 1 annostason verran	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	
Päivä 15: Jos päivän 8 annokset annettiin ilman muutosta:					
Päivä 15	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Hoida päivän 8 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 8 annoksista	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	
Päivä 15: Jos päivän 8 annoksia pienennettiin:					
Päivä 15	≥ 1 000	JA	≥ 75 000	Palaa päivän 1 annostasoihin ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Hoida samansuuruisilla annoksilla kuin päivänä 8	
	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Hoida päivän 8 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 8 annoksista	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	
Päivä 15: Jos päivän 8 annoksia ei annettu:					
Päivä 15	≥ 1 000	JA	≥ 75 000	Palaa päivän 1 annostasoihin ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI	

				Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 1 annoksista
	≥ 500 , mutta $< 1\ 000$	TAI	$\geq 50\ 000$, mutta $< 75\ 000$	Pienennä annosta 1 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 2 annostasolla päivän 1 annoksista
	< 500	TAI	$< 50\ 000$	Älä anna annoksia

Taulukko 3. Haiman adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden annosmuutokset muiden hättävien vaikutusten yhteydessä

Hättävä vaikutus	Naveruclif-annos	Gemsitabiiniannos
Kuumeinen neutropenia: aste 3 tai 4	Älä anna annoksia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä $\geq 1\ 500$; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	
Perifeerinen neuropatia: aste 3 tai 4	Älä anna annosta ennen kuin neuropatia korjaantuu \leq asteeseen 1; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	Hoida samalla annoksella
Ihotoksisuus: aste 2 tai 3	Pienennä seuraavaksi pienempään annostasoon ^a ; lopeta hoito, jos hättävä vaikutus pitkittyy	
Gastrointestinaalinen toksisuus: asteen 3 mukosiitti tai ripuli	Älä anna annoksia ennen kuin toksisuus korjautuu \leq asteeseen 1; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	

^aKs. annoksen pienentäminen taulukosta 1.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Suosittelun Naveruclif-annos on 100 mg/m^2 laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Suositeltu karboplatiiniannos on $\text{AUC} = 6\text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1 siten, että anto aloitetaan heti Naveruclif-valmisteen annon päätyttyä.

Annostuksen sovittaminen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidon aikana

Naveruclif-valmistetta ei saa antaa hoitosyklin päivänä 1 ennen kuin absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1500\text{ solua/mm}^3$ ja trombosyyttimäärä $\geq 100\ 000\text{ solua/mm}^3$. Kunkin seuraavan viikoittaisen Naveruclif-annoksen yhteydessä potilaan absoluuttisen neutrofiilimäärän on oltava $\geq 500\text{ solua/mm}^3$ ja trombosyyttimäärän $> 50\ 000\text{ solua/mm}^3$ tai muussa tapauksessa annoksen antoa pitää myöhentää, kunnes määrät ovat korjautuneet. Määrien korjaututtua antoa jatketaan seuraavalla viikolla taulukon 4 kriteerien mukaisesti. Seuraavaa annosta saa pienentää vain, jos taulukon 4 kriteerit täyttyvät.

Taulukko 4: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden annoksen pienentäminen hematologisen toksisuuden yhteydessä

Hematologinen toksisuus	Esiintymiskerta	Naveruclif-annos (mg/m^2) ¹	Karboplatiiniannos ($\text{AUC mg}\cdot\text{min/ml}$) ¹
Pienin ANC-arvo $< 500/\text{mm}^3$ ja neutropeeninen kuume $> 38\text{ }^\circ\text{C}$ TAI Seuraavan hoitosyklin siirtäminen myöhempään ajankohtaan pitkittyvän neutropenian vuoksi ² (pienin ANC-arvo $< 1\ 500/\text{mm}^3$)	Ensimmäinen	75	4,5
	Toinen	50	3,0
	Kolmas	Lopeta hoito	

TAI Pienin ANC-arvo < 500/mm ³ > 1 viikon ajan			
Pienin trombosyyttimäärä < 50 000/mm ³	Ensimmäinen	75	4,5
	Toinen	Lopeta hoito	

¹ Pienennä Naveruclif- ja karboplatiiniannosta samanaikaisesti 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 1. Pienennä sen jälkeen Naveruclif-annosta 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 8 tai 15, ja pienennä karboplatiiniannosta sitä seuraavan hoitosyklin aikana.

² Enintään 7 vuorokautta seuraavan hoitosyklin aikataulun mukaisen päivän 1 annoksen jälkeen.

Asteen 2 tai 3 ihotoksisuuden, asteen 3 ripulin tai asteen 3 mukosiitin ilmaantuessa hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt asteeseen ≤ 1 , minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen taulukon 5 ohjeiden mukaisesti. Asteen ≥ 3 perifeerisen neuropatian yhteydessä hoito keskeytetään, kunnes neuropatia on lieventynyt asteeseen ≤ 1 . Hoitoa voidaan jatkaa seuraavissa hoitosykleissä seuraavaksi pienemmällä annostasolla taulukon 5 ohjeiden mukaisesti. Minkä tahansa muun asteen 3 tai 4 ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt asteeseen ≤ 2 , minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen taulukon 5 ohjeiden mukaisesti.

Taulukko 5: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden annoksen pienentäminen ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä

Ei-hematologinen toksisuus	Esiintymiskerta	Naveruclif-annos (mg/m ²) ¹	Karboplatiiniannos (AUC mg•min/ml) ¹
Asteen 2 tai 3 ihotoksisuus	Ensimmäinen	75	4,5
Asteen 3 ripuli	Toinen	50	3,0
Asteen 3 mukosiitti			
Asteen ≥ 3 perifeerinen neuropatia	Kolmas	Lopeta hoito	
Mikä tahansa muu asteen 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus			
Asteen 4 ihotoksisuus, ripuli tai mukosiitti	Ensimmäinen	Lopeta hoito	

¹ Pienennä Naveruclif- ja karboplatiiniannosta samanaikaisesti 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 1. Pienennä sen jälkeen Naveruclif-annosta 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 8 tai 15, ja pienennä karboplatiiniannosta sitä seuraavan hoitosyklin aikana.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1 - \leq 1,5$ x ULN ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus [ASAT] ≤ 10 x ULN) annosta ei tarvitse käyttöaiheesta riippumatta muuttaa. Hoida samansuuruisilla annoksilla kuin potilaat, joiden maksan toiminta on normaali.

Metastaattista rintasyöpää sairastaville potilaille ja ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5 - \leq 5$ x ULN ja ASAT-arvo ≤ 10 x ULN), suositellaan annoksen pienentämistä 20 %. Jos potilas sietää hoidon vähintään kahden hoitosyklin ajan, pienennetty annos voidaan suurentaa vähitellen annokseen, jota annetaan potilaille, joiden maksan toiminta on normaali (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Metastaattista haiman adenokarsinoomaa sairastavista potilaista, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annostussuosituksen antamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaista, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on > 5 x ULN tai ASAT-arvo > 10 x ULN, ei ole riittävästi tietoa annostussuosituksen antamiseksi käyttöaiheesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Naveruclif-valmisteen aloitusannosta ei tarvitse säätää, jos potilaalla on lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 90$ ml/min). Saatavana on riittämättömästi tietoa, jotta voitaisiin suositella Naveruclif-annoksen säätöä vaikeaa munuaisten

vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Läkkäät

Vähintään 65-vuotiaille potilaille ei suositella muuta kuin kaikille potilaille yleensäkin suositeltua annoksen pienentämistä.

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita satunnaistetussa tutkimuksessa rintasyövän hoitoon monoterapiana saaneista 229 potilaasta 13 % oli vähintään 65-vuotiaita ja < 2 % oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita saaneilla potilailla ei esiintynyt toksisuutta huomattavasti useammin kuin muilla. Tämän jälkeen analysoitiin 981 ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita metastasoituneen rintasyövän hoitoon monoterapiana saaneen potilaan tiedot; näistä potilaista 15 % oli \geq 65-vuotiaita ja 2 % oli \geq 75-vuotiaita. Analyysi osoitti, että \geq 65-vuotiailla potilailla nenäverenvuodon, ripulin, elimistön kuivumistilan, väsymyksen ja perifeerisen ödeeman esiintyvyys oli suurempi.

Niistä haiman adenokarsinoomaa sairastavista, satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneista 421 potilaasta, jotka saivat ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli–nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa, 41 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 10 % oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 75-vuotiailla ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita ja gemsitabiinia saaneilla potilailla vakavat haittavaikutukset ja hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat yleisempiä (ks. kohta 4.4). Vähintään 75-vuotiaat haiman adenokarsinoomaa sairastavat potilaat on tutkittava huolellisesti ennen kuin hoitoa harkitaan (ks. kohta 4.4).

Niistä satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista 514 potilaasta, jotka saivat ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä karboplatiinin kanssa, 31 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 3,5 % oli vähintään 75-vuotiaita. Myelosuppressiotapahtumat, perifeeriset neuropatiatapahtumat ja artralgia olivat yleisempiä vähintään 65-vuotiailla potilailla kuin alle 65-vuotiailla potilailla. ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden / karboplatiinin käytöstä vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vähän kokemusta.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus 125 sellaisen potilaan tiedoista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittaa, että \geq 65-vuotiaille potilaille saattaa kehittyä herkemmin neutropenia ensimmäisen hoitosyklin kuluessa.

Pediatriset potilaat

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Annostuksesta ei voida antaa suosituksia saatavissa olevan tietojen perusteella, jotka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Ei ole asianmukaista käyttää ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita pediatrisille potilaille metastaattisen rintasyövän, haiman adenokarsinooman tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

Antotapa

Naveruclif on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön. Anna käyttökuntoon saatettu Naveruclif-dispersio laskimoon infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 μ m -suodatinta. Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joiden lähtötason neutrofiilimäärä on alle < 1 500 solua/mm³.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Naveruclif on paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto, jonka farmakologiset ominaisuudet voivat erota olennaisesti paklitakselin muista valmistemuodoista (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Sitä ei saa korvata muilla paklitakselin muodoilla, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden paklitakselimuotojen kanssa.

Yliherkkyys

Harvoin ilmenneitä vaikea-asteisia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien hyvin harvoin ilmenneitä kuolemaan johtaneita anafylaktisia reaktioita, on raportoitu. Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, valmisteen käyttö tulee lopettaa välittömästi ja aloittaa oireiden mukainen hoito. Tällaista potilasta ei saa enää hoitaa paklitakselilla.

Hematologia

Luuydinsuppressiota (pääasiassa neutropeniaa) esiintyy usein ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettäessä. Neutropenia on annoksesta riippuvainen ja annosta rajoittava toksisuus. Naveruclif-hoidon aikana verenkuvaa on seurattava tiheään. Potilaita ei tule hoitaa uusilla Naveruclif-hoitajaksoilla, ennen kuin neutrofiilit ovat palautuneet tasolle $> 1\ 500$ solua/mm³ ja verihiutaleet tasolle $> 100\ 000$ solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

Neuropatia

Sensorista neuropatiaa esiintyy usein ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettäessä, joskin vakavien oireiden kehittyminen on epätavallista. Asteen 1 tai 2 sensorinen neuropatia ei yleensä vaadi annostuksen pienentämistä. Jos potilaalle kehittyy asteen 3 sensorinen neuropatia käytettäessä Naveruclif-valmistetta monoterapiana, hoitoa on siirrettävä, kunnes tauti on lieventynyt asteeseen 1 tai 2. Tämän jälkeen suositellaan annettavaksi pienennetty annos kaikilla seuraavilla Naveruclif-jaksoilla (ks. kohta 4.2). Jos Naveruclif-valmisteen ja gemsitabiinin yhdistelmäkäytössä kehittyy asteen 3 tai sitä korkeamman asteen perifeerinen neuropatia, älä anna Naveruclif-valmistetta, mutta jatka gemsitabiinihoitoa samalla annoksella. Jatka Naveruclif-hoitoa pienemmällä annoksella, kun perifeerinen neuropatia korjautuu asteeseen 0 tai 1 (ks. kohta 4.2). Jos valmisteen ja karboplatiinin yhdistelmäkäytössä kehittyy asteen 3 tai sitä korkeamman asteen perifeerinen neuropatia, hoitoa on siirrettävä, kunnes perifeerinen neuropatia on lieventynyt asteeseen 0 tai 1, minkä jälkeen kaikkina seuraavina Naveruclif- ja karboplatiinijaksoina annetaan pienennetty annos (ks. kohta 4.2).

Sepsis

Sepsistä raportoitiin 5 %:lla sekä neutropeniaa sairastavista että sairastamattomista potilaista, jotka saivat ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Perussairautena sairastettavasta haimasyövästä aiheutuneet komplikaatiot, erityisesti sappitietukos tai sappitiententti, tunnistettiin merkittäviksi edistäviksi tekijöiksi. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta (neutrofiilimäärästä riippumatta), aloita hoito laajakirjoisilla antibiooteilla. Älä anna kuumeisen neutropenian yhteydessä Naveruclif-valmistetta ja gemsitabiinia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\ 500$ solua/mm³. Jatka hoitoa sitten pienemmällä annostasolla (ks. kohta 4.2).

Pneumoniitti

Pneumoniittia esiintyi 1 %:lla potilaista, kun ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettiin monoterapiana, ja 4 %:lla potilaista, kun ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettiin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Tarkkaile kaikkia potilaita huolellisesti pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että taudin syy ei ole infektio ja taudiksi varmistuu pneumoniitti, lopeta Naveruclif- ja gemsitabiinihoito pysyvästi ja aloita asianmukainen hoito sekä tukitoimenpiteet välittömästi (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska paklitakselin toksisuus voi lisääntyä maksan vajaatoiminnan yhteydessä, tulee Naveruclif annostella varovaisesti maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan vajaatoiminnasta

kärsivillä potilailla saattaa olla lisääntynyt toksisten vaikutusten vaara, erityisesti myelosuppressiosta aiheutuva. Tällaisia potilaita tulee tarkkailla tiiviisti vaikean myelosuppression kehittymisen varalta.

Naveruclif-valmistetta ei suositella potilaille, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on $> 5 \times \text{ULN}$ tai ASAT-arvo on $> 10 \times \text{ULN}$. Naveruclif-valmistetta ei myöskään suositella metastaattisen haiman adenokarsinooman hoitoon, jos potilaalla on kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5 \times \text{ULN}$ ja ASAT-arvo $\leq 10 \times \text{ULN}$) (ks. kohta 5.2).

Kardiotoksisuus

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion toimintahäiriötä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita saavilla potilailla. Useimmat näistä potilaista ovat aiemmin altistuneet kardiotoksisille lääkevalmisteille, kuten antrasykliineille, tai heillä on taustalla sydänsairaus. Siksi lääkärin tulee seurata Naveruclif-valmistetta käyttäviä potilaita tarkasti sydänsairauksien osalta.

Keskushermoston metastaasit

Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden tehoa ja turvallisuutta keskushermoston metastaaseista kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Keskushermoston metastaaseja ei yleensä pystytä hallitsemaan hyvin systeemisellä solunsalpaajahoidolla.

Ruoansulatuselimistön oireet

Jos potilaalla esiintyy pahoinvointia, oksentelua ja ripulia Naveruclif-valmisteen ottamisen jälkeen, häntä voi hoitaa normaaleilla pahoinvointi- ja ripulilääkkeillä.

Silmät

Rakkulaista makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli-hoitoa saaneilla potilailla. Potilaalle on tehtävä nopeasti täydellinen oftalmologinen tutkimus, jos hänen näkönsä heikkenee. Jos rakkulainen makulaturvotus diagnosoidaan, Naveruclif-hoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

Vähintään 75-vuotiaat potilaat

Vähintään 75-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu hyötyä ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden ja gemitabiinin yhdistelmähoidosta verrattuna gemitabiinimonoterapiaan. Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita ja gemitabiinia saaneilla hyvin iäkkäillä (vähintään 75-vuotiailla) potilailla vakavien ja hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten esiintyvyys oli suurempi. Tällaisia haittavaikutuksia olivat esim. hematologinen toksisuus, perifeerinen neuropatia, ruokahalun väheneminen ja elimistön kuivumistila. Naveruclif-valmisteen ja gemitabiinin yhdistelmähoidon siedettävyyttä vähintään 75-vuotiailla haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla on arvioitava huolellisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä suorituskykyyn, muihin samanaikaisiin sairauksiin ja lisääntyneeseen infektiorisktiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Muu

Vaikka tietoja on saatavissa vähän, haiman adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden ei ole osoitettu selvästi hyötynneen kokonaiseloonjäännin pidentymisen suhteen, jos CA 19-9 -arvot olivat normaalit ennen ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli- ja gemitabiinihoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Erlotinibia ei saa käyttää samanaikaisesti Naveruclif-valmisteen ja gemitabiinin yhdistelmähoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Paklitakseli metaboloituu osittain sytokromin P450 isoentsyymien CYP2C8 ja CYP3A4 katalysoimana (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi ja koska farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, on noudatettava varovaisuutta annettaessa paklitakselia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän joko CYP2C8- tai CYP3A4-isoentsyymejä (esimerkiksi ketokonatsoli ja muut antifungaaliset imidatsolit, erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili, klopido greeli, simetidiini, ritonaviiri, sakvina viiri, indinaviiri ja nelfinaviiri), koska suurempi paklitakseliantistus voi lisätä paklitakselin toksisuutta. Paklitakselin antamista samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan joko CYP2C8- tai CYP3A4-isoentsyymejä (esimerkiksi rifampisiini, karbamatsepiini, fenytosiini, efavirentsi, nevirapiini), ei suositella, koska hoidon teho voi vaarantua pienemmän paklitakseliantistuksen vuoksi.

Paklitakselilla ja gemitabiinilla ei ole yhteistä metaboliareittiä. Paklitakselin puhdistuman määrittää pääasiassa CYP2C8- ja CYP3A4-välitteinen metabolia, jota seuraa erittyminen sapen mukana, kun taas gemitabiini inaktivoituu sytidiinideaminaasin vaikutuksesta, mitä seuraa erittyminen virtsaan. Naveruclif-valmisteen ja gemitabiinin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu ihmisellä.

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla ja karboplatiinilla tehtiin farmakokineettinen tutkimus ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden ja karboplatiinin välillä ei esiintynyt kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Naveruclif on tarkoitettu monoterapiana rintasyövän hoitoon, yhdistelmänä gemitabiinin kanssa haiman adenokarsinooman hoitoon tai yhdistelmänä karboplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon (ks. kohta 4.1).

Naveruclif-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Naveruclif-hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Naveruclif-valmisteella hoidettavia miespotilaita neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen.

Raskaus

Paklitakselin käytöstä ihmisen raskauden aikana on vain vähän tietoa. Paklitakselin epäillään aiheuttavan vakavia synynnäisiä vaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevien naisten on tehtävä raskaudesta ennen Naveruclif-hoidon aloittamista. Raskaana olevien tai riittämätöntä ehkäisyä käyttävien naisten ei pidä käyttää Naveruclif-valmistetta, ellei äidin kliininen tilanne edellytä paklitakselihoitoa.

Imetys

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö paklitakseli ihmisen rintamaitoon. Naveruclif on vasta-aiheista imetyksen aikana rintalapsille aiheutuvien mahdollisten vakavien haittavaikutusten takia. Imetys on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit aiheuttivat koiraspuolisissa rotissa hedelmättömyyttä (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehtyjen löydösten perusteella miesten ja naisten hedelmällisyys saattaa heikentyä. Miespuolisten potilaiden tulisi kysyä neuvoa sperman tallettamisesta ennen hoitoa, koska Naveruclif-hoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paklitakselilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Paklitakseli saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (hyvin yleistä) ja huimausta (yleistä), mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaita tulee neuvoa pidättäytymään autonajosta ja koneiden käytöstä, jos he kokevat väsymystä tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät kliinisesti merkitsevät ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat olleet neutropenia, perifeerinen neuropatia, artralgia/myalgia ja maha-suolikanavan häiriöt.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 luetellaan haittavaikutukset, jotka liittyvät ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleihin monoterapiana millä tahansa annoksella mihin tahansa käyttöaiheeseen kliinisten tutkimusten aikana (N = 789), ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden käyttöön yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinooman hoitoon faasin III kliinisessä tutkimuksessa (N = 421), ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden käyttöön yhdistelmänä karboplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon faasin III kliinisessä tutkimuksessa (N = 514) ja markkinoille tulon jälkeiseen käyttöön.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. Haittavaikutukset, jotka on raportoitu käytettäessä ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita

	Monoterapia (N = 789)	Yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa (N = 421)	Yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (N = 514)
Infektiot			
<i>Yleinen:</i>	Infektio, virtsatieinfektio, föllikuliitti, ylähengitystieinfektio, kandidiaasi, sinuiitti	Sepsis, keuhkokuume, suusammas	Keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio
<i>Melko harvinainen:</i>	Sepsis ¹ , neutropeeninen sepsis ¹ , keuhkokuume, suusammas, nasofaryngiitti, selluliitti, yskänrokko, virusinfektio, vyöruusu, sieni-infektio, katetriin liittyvä infektio, injektioaikan infektio		Sepsis, suusammas
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
<i>Melko harvinainen:</i>	Tuumorinekroosi, metastaasikipu		
Veri ja imukudos			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Luuydinsuppressio, neutropenia, trombosytopenia, anemia, leukopenia, lymfopenia	Neutropenia, trombosytopenia, anemia	Neutropenia ³ , trombosytopenia ³ , anemia ³ , leukopenia ³

<i>Yleinen:</i>	Kuumeinen neutropenia	Pansytopenia	Kuumeinen neutropenia, lymfopenia
<i>Melko harvinainen:</i>		Tromboottinen trombosytopeninen purppura	Pansytopenia
<i>Harvinainen:</i>	Pansytopenia		
Immuunijärjestelmä			
<i>Melko harvinainen:</i>	Yliherkkyys		Lääkeyliherkkyys, yliherkkyys
<i>Harvinainen:</i>	Vaikea yliherkkyys ¹		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Anoreksia	Kuivumistila, vähentynyt ruokahalu, hypokalemia	Vähentynyt ruokahalu
<i>Yleinen:</i>	Kuivumistila, vähentynyt ruokahalu, hypokalemia		Kuivumistila
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypofosfatemia, nesterentio, hypoalbuminemia, polydipsia, hyperglykemia, hypokalsemia, hypoglykemia, hyponatremia		
<i>Tuntematon:</i>	Tuumorilyysioireyhtymä ¹		
Psyykkiset häiriöt			
<i>Hyvin yleinen:</i>		Depressio, unettomuus,	
<i>Yleinen:</i>	Depressio, unettomuus, ahdistuneisuus	Ahdistuneisuus	
<i>Melko harvinainen:</i>	Rauhattomuus		Unettomuus
Hermosto			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Perifeerinen neuropatia, neuropatia, hypestesia, parestesia	Perifeerinen neuropatia, huimaus, päänsärky, makuhäiriö	Perifeerinen neuropatia
<i>Yleinen:</i>	Perifeerinen sensorinen neuropatia, huimaus, perifeerinen motorinen neuropatia, ataksia, päänsärky, sensorinen häiriö, uneliaisuus, makuhäiriö		Huimaus, päänsärky, makuhäiriö
<i>Melko harvinainen:</i>	Polyneuropatia, arefleksia, pyörtyminen, asentohuimaus, dyskinesia, hyporefleksia, neuralgia, neuropaattinen kipu, vapina, tunnottomuus	Kasvohermohalvaus	
<i>Tuntematon:</i>	Aivohermohalvaus useita ¹		
Silmät			
<i>Yleinen:</i>	Hämärtynyt näkö, lisääntynyt lakrimaatio, kuivasilmäisyys, kyynelvajauksesta johtuva sarveis- ja sidekalvontulehdus, madaroosi	Lisääntynyt lakrimaatio	Hämärtynyt näkö

<i>Melko harvinainen:</i>	Näöntarkkuuden heikkeneminen, epänormaali näkö, silmä-ärsytys, silmäkipu, sidekalvotulehdus, näköhäiriöt, silmän kutina, sarveiskalvotulehdus	Rakkulainen makulaturvotus	
<i>Harvinainen:</i>	Rakkulainen makulaturvotus ¹		
Kuulo ja tasapainoelin			
<i>Yleinen:</i>	Huimaus		
<i>Melko harvinainen:</i>	Tinnitus, korvakipu		
Sydän			
<i>Yleinen:</i>	Rytmihäiriö, takykardia, supraventrikulaarinen takykardia	Sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, takykardia	
<i>Harvinainen:</i>	Sydänpysähdys, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö, eteiskammiokatkos ¹ , bradykardia		
Verisuonisto			
<i>Yleinen:</i>	Korkea verenpaine, imunesteturvotus, punastuminen, kuumat aallot	Matala verenpaine, korkea verenpaine	Matala verenpaine, korkea verenpaine
<i>Melko harvinainen:</i>	Matala verenpaine, ortostaattinen matala verenpaine, perifeerinen kylmyys	Punastuminen	Punastuminen
<i>Harvinainen:</i>	Tromboosi		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
<i>Hyvin yleinen:</i>		Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä	Hengenahdistus
<i>Yleinen:</i>	Interstitiaalinen pneumoniitti ² , hengenahdistus, nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nuha, nenän vuotaminen	Pneumoniitti, nenän tukkoisuus	Veriyskä, nenäverenvuoto, yskä
<i>Melko harvinainen:</i>	Keuhkoveritulppa, keuhkotromboembolia, pleuraeffuusio, rasisuhengenahdistus, sivuonteloiden limakalvoturvotus, hiljentyneet hengityssänet, limainen yskä, allerginen nuha, käheys, nenän tukkoisuus, nenän kuivuus, hengityksen vinkuminen	Kurkun kuivuus, nenän kuivuus	Pneumoniitti
<i>Tuntematon:</i>	Äänihuulipareesi ¹		
Ruoansulatuselimistö			

<i>Hyvin yleinen:</i>	Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus, stomatiitti	Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus, vatsakipu, ylävatsan kipu	Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus
<i>Yleinen:</i>	Gastroesofageaalinen refluksisairaus, dyspepsia, vatsakipu, vatsan pingottuminen, ylävatsakipu, oraalinen hypestesia	Suolitukos, koliitti, stomatiitti, suun kuivuus	Stomatiitti, dyspepsia, dysfagia, vatsakipu
<i>Melko harvinainen:</i>	Peräsuoliverenvuoto, dysfagia, ilmavaivat, kielikipu, suun kuivuus, ikenien kipu, löysä uloste, esofagiitti, alavatsan kipu, suuhaavat, suukipu		
Maksa ja sappi			
<i>Yleinen:</i>		Kolangiitti	Hyperbilirubinemia
<i>Melko harvinainen:</i>	Hepatomegalia		
Iho ja ihonalainen kudος			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Karvakato, ihottuma	Karvakato, ihottuma	Karvakato, ihottuma
<i>Yleinen:</i>	Kutina, kuivaihoisuus, kynsimuutokset, eryteema, kynsien värjäytyminen, ihon hyperpigmentaatio, kynsien irtoaminen, kynsien muutokset	Kutina, kuivaihoisuus, kynsimuutokset	Kutina, kynsimuutokset
<i>Melko harvinainen:</i>	Valoherkkyysoireyhtymät, urtikaria, ihokipu, yleinen kutina, kutiava ihottuma, ihohäiriöt, pigmentaatiohäiriö, hyperhidroosi, onykomadeesi, erytematoottinen ihottuma, yleisihottuma, dermatiitti, yöhikoilu, makulopapulaarinen ihottuma, valkopälvisyys, hypotrikoosi, kynsipedin arkuus, kynsimuutokset, makulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, iholeesio, kasvojen turvotus		Ihon hilseily, allerginen dermatiitti, urtikaria
<i>Erittäin harvinainen:</i>	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹		
<i>Tuntematon:</i>	Käsi-jalkaoireyhtymä ^{1, 4} , skleroderma ¹		
Luusto, lihakset ja sidekudos			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Artralgia, myalgia	Artralgia, myalgia, raajakipu	Artralgia, myalgia

<i>Yleinen:</i>	Selkäkipu, raajakipu, luukipu, lihaskouristukset, jäsenkipu	Lihasjeikkous, luukipu	Selkäkipu, raajakipu, muskuloskeletaalinen kipu
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintakehäkipu, lihasjeikkous, niskakipu, nivuskipu, lihaskouristukset, muskuloskeletaalinen kipu, kylkikipu, raajavaivat, lihasjeikkous		
Munuaiset ja virtsatiet			
<i>Yleinen:</i>		Akuutti munuaisten vajaatoiminta	
<i>Melko harvinainen:</i>	Hematuria, dysuria, pollakisuria, nokturia, runsasvirtsaus, virtsankarkailu	Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä	
Sukupuolielimet ja rinnat			
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintakipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
<i>Hyvin yleinen:</i>	Väsymys, astenia, pyreksia	Väsymys, astenia, pyreksia, perifeerinen ödeema, vilunpuistatukset	Väsymys, astenia, perifeerinen ödeema
<i>Yleinen:</i>	Huonovointisuus, heikkous, perifeerinen ödeema, limakalvotulehdus, kipu, vilunpuistatukset, ödeema, alentunut suorituskyky, rintakipu, influenssan tapainen sairaus, hyperpyreksia	Injektiopaikan reaktiot	Pyreksia, rintakipu
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintavaivat, kävelyhäiriöt, turvotus, injektiopaikan reaktiot		Limakalvotulehdus, infuusiopaikan ekstravasaatio, infuusiopaikan tulehdus, infuusiopaikan ihottuma
<i>Harvinainen:</i>	Ekstravasaatio		
Tutkimukset			
<i>Hyvin yleinen:</i>		Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi	

<i>Yleinen:</i>	Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, alentunut hematokriitti, alentunut veren punasolumäärä, kehon lämpötilan nousu, lisääntynyt gammaglutamyylitransferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfataasi	Lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut veren bilirubiiniarvo, kohonnut veren kreatiniini	Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfataasi
<i>Melko harvinainen:</i>	Kohonnut verenpaine, painonnousu, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi, kohonnut veren kreatiniinitaso, kohonnut veren glukoositaso, kohonnut veren fosforitaso, laskenut veren kaliumtaso, kohonnut bilirubiiniarvo		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
<i>Melko harvinainen:</i>	Ruhjevamma		
<i>Harvinainen:</i>	Säteilyreaktion uusiutuminen (radiation recall), säteilypneumoniitti		

¹ Kuten ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana on raportoitu.

² Pneumoniitin esiintymistiheys on laskettu 1 310 potilaan yhdistetyistä tiedoista kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita monoterapiana rintasyövän hoitoon ja muihin käyttöaiheisiin.

³ Perustuu laboratorioarviointeihin: myelosuppression enimmäisaste (hoidettu väestö).

⁴ Joillain potilailla, jotka ovat aiemmin altistuneet kapesitabiinille.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tämä kohta sisältää yleisimmät ja kliinisesti merkitykselliset ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli-injektioon liittyvät haittavaikutukset

Haittavaikutuksia arvioitiin 229:llä metastaattista rintasyöpää sairastavalla potilaalla, joille annettiin keskeisessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa 260 mg/m² ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita kolmen viikon välein (ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli - monoterapia).

Haittavaikutuksia arvioitiin 421:llä metastaattista haimasyöpää sairastavalla potilaalla, jotka saivat ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa (125 mg/m² ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiiniannosten 1 000 mg/m² kanssa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15) ja 402 potilaalla, jotka saivat gemsitabiinia monoterapiana ensilinjan systeemisena hoitona metastaattiseen haiman adenokarsinomaan (ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkelit / gemsitabiini).

Haittavaikutuksia arvioitiin 514:llä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleilla yhdistelmänä karboplatiinin kanssa (100 mg/m² ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 yhdistelmänä kunkin hoitosyklin päivänä 1 annettun karboplatiinin kanssa) faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkelit / karboplatiini). Potilaiden raportoimaa taksaanin aiheuttamaa toksisuutta arvioitiin käyttämällä taksaaneja koskevan FACT-kyselyn (Functional Assessment of Cancer Therapy - Taxane) neljää ala-asteikkoa. Toistuvien mittausten analyysissa ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden ja karboplatiinin tulokset olivat paremmat

kolmessa ala-asteikossa neljästä (perifeerinen neuropatia, käsien/jalkojen kipu ja kuulo) ($p \leq 0,002$). Neljännessä asteikossa (ödeema) hoitoryhmien välillä ei ollut eroa.

Infektiot

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit / gemsitabiini

Sepsistä raportoitiin 5 %:lla sekä neutropeniaa sairastavista että sairastamattomista potilaista, jotka saivat ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinoomaa koskevan tutkimuksen aikana. 22 tapauksesta, joissa sepsistä raportoitiin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden ja gemsitabiinin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, 5 johti kuolemaan. Perussairautena sairastettavasta haimasyövästä aiheutuneet komplikaatiot, erityisesti sappitietukos tai sappitiestentti, tunnistettiin merkittäviksi edistäviksi tekijöiksi. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta (neutrofiilimäärästä riippumatta), aloita hoito laajakirjoisilla antibiooteilla. Älä anna kuumeisen neutropenian yhteydessä Naveruclif-valmistetta ja gemsitabiinia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\ 500$ solua/mm³. Jatka hoitoa sitten pienemmällä annostasolla (ks. kohta 4.2).

Veri ja imukudos

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli -monoterapia – metastaattinen rintasyöpä

Neutropenia oli merkittävin hematologinen haittavaikutus potilailla, joilla oli metastaattinen rintasyöpä (raportoitu 79 %:lla potilaista). Se oli nopeasti korjaantuva ja annoksesta riippuvainen. Leukopeniaa raportoitiin 71 %:lla potilaista. Asteen 4 neutropeniaa (< 500 solua/mm³) esiintyi 9 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla. Kuumeista neutropeniaa esiintyi neljällä ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käyttäneellä potilaalla. Anemiaa (Hb < 100 g/l) havaittiin 46 %:lla ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käyttäneistä potilaista, ja anemia oli kolmessa tapauksessa vaikea (Hb < 80 g/l). Lymfopeniaa esiintyi 45 %:lla potilaista.

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit / gemsitabiini

Taulukossa 7 on esitetty laboratoriotutkimuksissa havaittujen hematologisten poikkeavuuksien esiintyvyyttä ja vaikeusaste potilailla, joita hoidettiin paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmällä tai pelkästään gemsitabiinilla.

Taulukko 7. Laboratoriotutkimuksissa havaitut hematologiset poikkeavuudet haiman adenokarsinoomaa koskevassa tutkimuksessa

	Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit (125 mg/m ²) / gemsitabiini		Gemsitabiini	
	Aste 1–4 (%)	Aste 3–4 (%)	Aste 1–4 (%)	Aste 3–4 (%)
Anemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombosytopenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 potilasta, jotka arvioitiin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- / gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

^b 388 potilasta, jotka arvioitiin gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

^c 404 potilasta, jotka arvioitiin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- /gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit / karboplatiini

Anemiaa ja trombosytopeniaa raportoitiin yleisemmin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- ja karboplatiiniiryhmässä kuin Taxol- ja karboplatiiniiryhmässä (54 % vs. 28 % ja 45 % vs. 27 %).

Hermosto

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit -monoterapia – metastaattinen rintasyöpä

Neurotoksisuuden esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita saaneilla potilailla yleensä annoksesta riippuvaisia. Perifeerinen neuropatia (useimmiten asteen 1 tai 2 sensorinen neuropatia) havaittiin 68 %:lla potilaista, joita oli hoidettu

ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla, ja näistä 10 %:lla oli asteen 3 neuropatiaa. Yhtään asteen 4 neuropatiatapausta ei ollut.

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit / gemsitabiini

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneilla potilailla mediaaniaika asteen 3 perifeerisen neuropatian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 140 vuorokautta. Mediaaniaika siihen, että tila parani vähintään 1 asteen, oli 21 vuorokautta, ja mediaaniaika siihen, että tila parani asteen 3 perifeerisestä neuropatiasta asteeseen 0 tai 1, oli 29 vuorokautta. Niistä potilaista, joiden hoito keskeytettiin perifeerisen neuropatian vuoksi, 44 % (31/70 potilasta) kykeni jatkamaan ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon pienemmällä annoksella. Yhdelläkään ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneella potilaalla ei ollut asteen 4 perifeeristä neuropatiaa.

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit / karboplatiini

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon yhdistelmänä karboplatiinin kanssa saaneilla ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla ajan mediaani hoitoon liittyvän asteen 3 perifeerisen neuropatian ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 121 vuorokautta. Ajan mediaani siihen, että hoitoon liittyvä asteen 3 perifeerinen neuropatia parani asteeseen 1, oli 38 vuorokautta. Yhdelläkään ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä karboplatiinin kanssa saaneista potilaista ei esiintynyt asteen 4 perifeeristä neuropatiaa.

Silmät

Rakkulaisesta makulaturvotuksesta johtuvaa näöntarkkuuden heikkenemistä on raportoitu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa harvoin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit / gemsitabiini

Pneumoniittia on raportoitu 4 %:lla potilaista, kun ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettiin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Niistä 17 pneumoniittitapauksesta, jotka ilmoitettiin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneilla potilailla, kaksi johti potilaan kuolemaan. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että taudin syy ei ole infektio ja taudiksi varmistuu pneumoniitti, lopeta Naveruclif- ja gemsitabiinihoito pysyvästi ja aloita asianmukainen hoito sekä tukitoimenpiteet välittömästi (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuselimistö

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit -monoterapia – metastaattinen rintasyöpä
Pahoinvointia esiintyi 29 %:lla ja ripulia 25 %:lla potilaista.

Iho ja ihonalainen kudokset

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit -monoterapia – metastaattinen rintasyöpä
Alopesiaa havaittiin > 80 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla. Suurin osa alopesiatapauksista esiintyi alle yhden kuukauden kuluessa ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon aloittamisesta. Suurimmalla osalla potilaista, joilla alopesiaa esiintyy, on odotettavissa merkittävää, yli 50 %:n, hiustenlähtöä.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit -monoterapia – metastaattinen rintasyöpä
Nivelkipua esiintyi 32 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla, ja 6 %:lla tapauksista nivelkipu oli vaikea-asteista. Lihaskipua esiintyi 24 %:lla potilaista, joita oli hoidettu ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla, ja 7 %:ssa tapauksista lihaskipu oli vaikea-asteista. Oireet olivat yleensä ohimeneviä. Tyypillisesti niitä esiintyi kolmena päivänä ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoidon jälkeen, ja ne hävisivät viikon sisällä.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit -monoterapia – metastaatinen rintasyöpä
Asteniaa/väsymystä raportoitiin 40 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

Tutkimus koostui 106 potilaasta, joista 104 oli pediatrisia potilaita (ikä 6 kk – 17 vuotta) (katso kohta 5.1). Kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittavaikutus. Yleisimpiä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat neutropenia, anemia, leukopenia ja pyreksia. Useammalla kuin kahdella potilaalla ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat pyreksia, selkäkipu, perifeerinen ödeema ja oksentelu. Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla hoidetuilla potilailla ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja tässä kooltaan rajallisessa pediatristen potilaiden ryhmässä. Lääkkeen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisväestöllä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla tiiviisti. Hoito tulee kohdistaa eniten odotettavissa oleviin toksisiin vaikutuksiin eli luuydinsuppressioon, mukosiittiin ja perifeeriseen neuropatiaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, kasvi-alkaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD01

Vaikutusmekanismi

Paklitakseli on antimikrotubulusaine, joka edistää mikrotubulusten yhdistymistä tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubulusia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalin dynaamisen uudelleenjärjestymisen, mikä on olennaista solujen elintärkeissä interfaasi- ja mitoositoiminnoissa. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa epänormaalien mikrotubulusryhmien tai ”-kimppujen” muodostumista koko solusyklin ajan ja useiden mikrotubulushaarojen syntymistä mitoosin aikana.

Naveruclif sisältää ihmisseerumin albumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita kooltaan noin 180 nm, joissa paklitakseli esiintyy kiteytymättömässä, rakenteettomassa muodossa. Annettaessa laskimoon nanopartikkelit hajoavat nopeasti liukeneviksi albumiiniin sidotuiksi paklitakselyhdisteiksi kooltaan noin 10 nm. Albumiinin tiedetään toimivan välittäjänä plasmaosien endoteelisessa kaveolaarisessa transsytoosissa, ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että albumiinin mukanaolo lisää paklitakselin kulkeutumista endoteelisolujen läpi. On oletettu, että tässä lisääntyneessä kaveolaarisessa transendoteelikulkeutumisessa välittäjänä on gp-60-albumiinireseptori ja että paklitakselin lisääntyneet kerääntymisen tuumorin alueella johtuu albumiiniin sidotusta SPARC-proteiinista (secreted protein acidic rich in cysteine).

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

Kahdessa yhden hoitoryhmän avoimessa tutkimuksessa kerätyt tiedot 106 potilaasta sekä satunnaistetussa faasin III vertailevassa tutkimuksessa saadut tiedot 454 potilaasta tukevat ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden käyttöä metastaatteisessa rintasyövässä. Tämä tutkimustieto esitetään seuraavassa:

Yhden hoitohaaran avoimet tutkimukset

Yhdessä tutkimuksessa ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita annettiin 175 mg/m² suuruisena annoksena 30 minuutin infuusiona 43 potilaalle, joilla oli metastaatinen rintasyöpä. Toisessa tutkimuksessa käytettiin 300 mg/m² annostusta 30 minuutin infuusiona 63 potilaalle, jotka sairastivat metastaatista rintasyöpää. Potilaita hoidettiin ilman steroidiesilääkitystä tai suunniteltua G-CSF-tukea. Hoitajaksojen väli oli kolme viikkoa. Vasteluvut olivat kaikilla potilailla 39,5 % (95 % CI: 24,9–54,2 %) ensimmäisessä ryhmässä ja 47,6 % (95 % CI: 35,3–60,0 %) toisessa ryhmässä. Taudin etenemisajan mediaani oli 5,3 kuukautta (175 mg/m²; 95 % luottamusväli: 4,6–6,2 kuukautta) ja 6,1 kuukautta (300 mg/m²; 95 % luottamusväli: 4,2–9,8 kuukautta).

Satunnaistettu vertaileva tutkimus

Tämä monikeskustutkimus toteutettiin potilailla, joilla oli metastaatinen rintasyöpä ja joille annettiin joka kolmas viikko paklitakselia ainoana lääkkeenä, joko liuotinpohjaisena paklitakselina 175 mg/m² annoksella kolmen tunnin infuusiona, jolloin annettiin esilääkitystä yliherkkyysoireiden estoon (N = 225), tai ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita 260 mg/m² annoksena 30 minuutin infuusiona ilman esilääkitystä (N = 229).

Potilaista 64 %:lla oli tutkimuksen alkaessa heikentynyt suorituskyky (ECOG 1 tai 2); 79 %:lla oli viskeraalisia metastaaseja ja 76 %:lla oli > 3 metastaasin esiintymispaikkaa. Potilaista 14 % ei ollut saanut aikaisemmin solunsalpaajahoitoa, 27 % oli saanut solunsalpaajahoitoa vain liitännäishoitona, 40 % vain metastaattisten yhteydessä ja 19 % sekä metastaaseihin että liitännäishoitona. Potilaista 59 % sai tutkimuslääkettä toisen linjan hoitona tai myöhemmin kuin toisen linjan hoitona. Potilaista 77 % oli saanut aikaisemmin antrasykliinejä.

Kokonaisvaste (ORR) ja aika taudin etenemiseen sekä aika ilman taudin etenemistä potilailla (PFS), jotka saivat myöhempää kuin ensilinjan hoitoa, esitetään seuraavassa.

Taulukko 8. Kokonaisvaste, taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani ja aika ilman taudin etenemistä tutkijan arvioimana

Tehomuuttuja	Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit (260 mg/m ²)	Liuotinpohjainen paklitakseli (175 mg/m ²)	p-arvo
<i>Vasteluku [95 % CI] (%)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani [95 % CI] (viikkoina)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b

Taulukko 8. Kokonaisvaste, taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani ja aika ilman taudin etenemistä tutkijan arvioimana

Tehomuuttuja	Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelit (260 mg/m ²)	Liuetinpohjainen paklitakseli (175 mg/m ²)	p-arvo
<i>*Ilman taudin etenemistä kuluneen ajan mediaani [95 % luottamusväli] (viikkoina)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Eloonjääminen [95 % CI] (viikkoina)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Tämä tieto perustuu kliinisen tutkimuksen raporttiin: CA012-0. Liite päivätty lopullisena (23.3.2005).

^a Khi-neliötesti.

^b Log-rank-testi.

Kaksisataakaksikymmentyhdeksän potilasta, jotka saivat ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkelihoitoa satunnaistetussa, vertailevassa kliinisessä kokeessa, arvioitiin turvallisuuden osalta. Paklitakselin neurotoksisuus arvioitiin yhden asteen parantumisen perusteella potilailla, joilla ilmeni 3. asteen perifeeristä neuropatiaa hoidon aikana. Perifeerisen neuropatian luonnollista normalisoitumista lähtötasolle ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden kumulatiivisen toksisuuden vuoksi yli kuuden hoitokuurin jälkeen ei arvioitu ja on edelleen selvittämättä.

Haiman adenokarsinooma

Monikansallinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 861 potilasta, tehtiin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden / gemsitabiinin yhdistelmäkäytön vertaamiseksi gemsitabiinimonoterapiaan ensilinjan hoitona potilaille, joilla oli metastaatinen haiman adenokarsinooma. Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita annettiin potilaille (N = 431) 30–40 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksella 125 mg/m², jonka jälkeen annettiin gemsitabiinia 30–40 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksella 1 000 mg/m² kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Vertailuryhmässä potilaille (N = 430) annettiin gemsitabiinimonoterapiaa suositetun annoksen ja hoito-ohjelman mukaisesti. Hoitoa annettiin niin kauan kunnes sairaus eteni tai kehittyi haittaavaa toksisuutta. Niistä haiman adenokarsinoomaa sairastavista 431 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa, suurin osa (93 %) oli valkoihoisia, 4 % oli mustaihoisia ja 2 % oli aasialaisia. Kuudellatoista prosentilla (16 %) Karnofskyn suorituskykyasteet (KPS) olivat 100; 42 %:lla KPS oli 90, 35 %:lla KPS oli 80, 7 %:lla KPS oli 70 ja alle 1 %:lla potilaista KPS oli alle 70. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski, aikaisempi perifeerinen valtimosairaus ja/tai sidekudossairauksia ja/tai interstitiaalinen keuhkosairaus.

Potilaiden hoitoajan mediaani oli ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- / gemsitabiiniryhmässä 3,9 kuukautta ja gemsitabiiniryhmässä 2,8 kuukautta. ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- / gemsitabiiniryhmän potilaista 32 % verrattuna 15 %:iin gemsitabiiniryhmän potilaista sai hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan. Hoitoa saaneessa potilasjoukossa gemsitabiinin suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- / gemsitabiiniryhmässä 75 % ja gemsitabiiniryhmässä 85 %. ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 81 %. Gemsitabiinin suurempi kumulatiivinen mediaaniannos annettiin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli- / gemsitabiiniryhmässä (11 400 mg/m²) verrattuna gemsitabiiniryhmään (9 000 mg/m²).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiseloönjäänti (OS). Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat aika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaisvaste (ORR), joista kumpikin arvioitiin riippumattoman, keskitetyn, sokkoutetun radiologisen tarkistuksen avulla käyttämällä RECIST-ohjeistoa (versio 1.0).

Taulukko 9. Tehon tulokset haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdystä satunnaistetusta tutkimuksesta (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

	Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkelit (125 mg/m²) / gemsitabiini (N = 431)	Gemsitabiini (N = 430)
Kokonaiseloönjäänti		
Kuolleiden lukumäärä (%)	333 (77)	359 (83)
Kokonaiseloönjäännin mediaani kuukausina (95 % CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
Riskisuhde (HR) _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-arvo ^b	< 0,0001	
Eloönjääntiluku % (95 % CI)		
1 vuoden kuluttua	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 vuoden kuluttua	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
Kokonaiseloönjäännin 75. persentiili (kk)	14,8	11,4
Aika ilman taudin etenemistä (PFS)		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediaaniaika ilman taudin etenemistä kuukausina (95 % CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
Riskisuhde (HR) _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-arvo ^b	< 0,0001	
Kokonaisvaste		
Varmistettu täydellinen tai osittainen kokonaisvaste, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-arvo (khi-neliötesti)	< 0,0001	

CI = luottamusväli, HR_{A+G/G} = ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden+gemsitabiinin / gemsitabiinin riskisuhde, p_{A+G}/p_G = Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden+gemsitabiinin / gemsitabiinin vasteluvun suhde

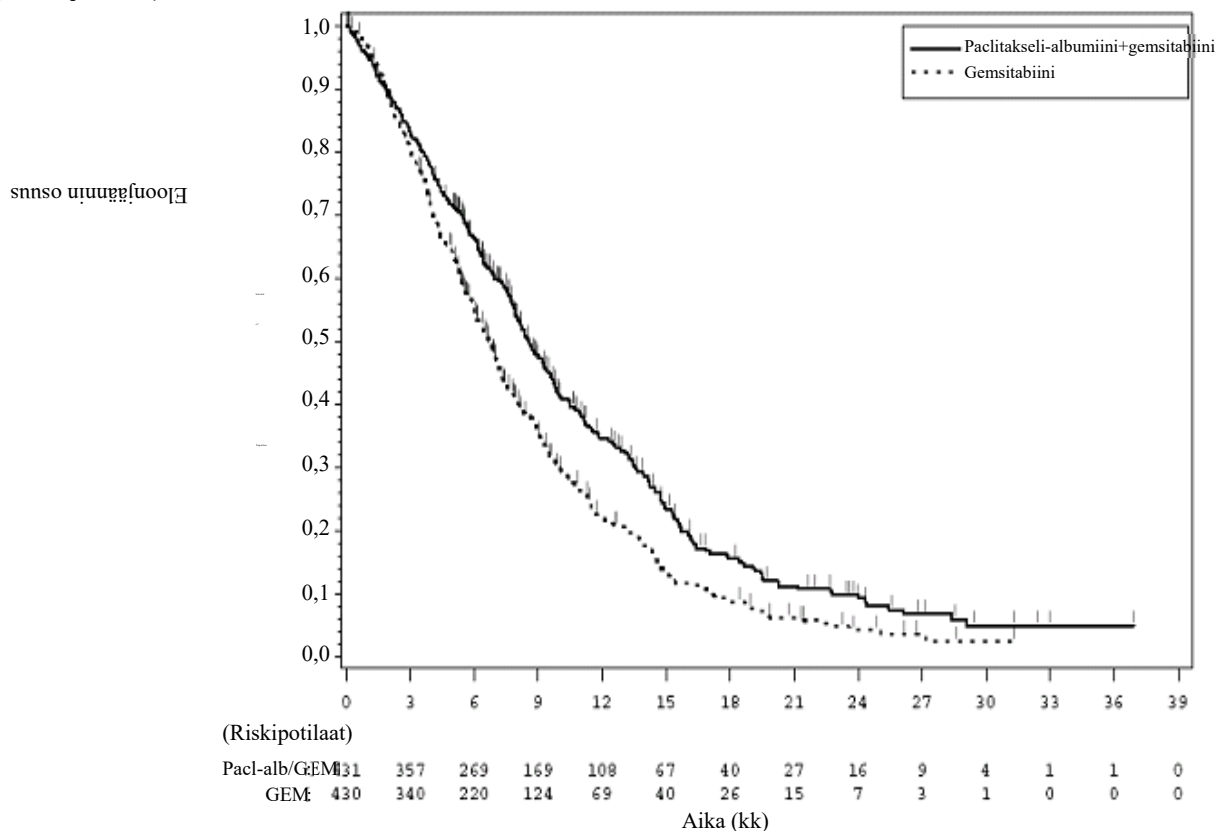
^a ositettu Coxin suhteellisen riskin malli

^b ositettu log-rank-testi, ositettu maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka vs. muut), KPS:n (70–80 vs. 90–100) ja maksametastaasien esiintymisen (kyllä vs. ei) suhteen.

Kokonaiseloönjäännissä todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden ja gemsitabiinin yhdistelmää saaneilla verrattuna pelkästään gemsitabiiniin saaneisiin, kun kokonaiseloönjäännin mediaani piteni 1,8 kuukaudella, kuoleman kokonaisriski väheni 28 %, yhden vuoden eloonjääntiluku parani 59 % ja kahden vuoden eloonjääntiluku parani 125 %.

Kuvio 1. Kokonaiseloönjäännin Kaplan–Meier-käyrä (hoitoaikeen mukainen (ITT))

potilasjoukko)



Hoidon vaikutus kokonaieloönjääntiin oli parempi ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli- / gemsitabiiniryhmässä useimmissa ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien sukupuoli, Karnofskyn suorituskykypisteet (KPS), maantieteellinen alue, haimasyövän ensisijainen sijainti, syövän levinneisyys diagnoosivaiheessa, maksametastaasien esiintyminen, peritoneaalisen karsinomatoosin esiintyminen, aiemmin tehty Whiplen leikkaus, sappitiestentti lähtötilanteessa, keuhkometastaasien esiintyminen ja metastaasipaikkojen lukumäärä). ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli- / gemsitabiini- ja gemsitabiiniryhmien vähintään 75-vuotiaiden potilaiden eloonjäännin riskisuhde (HR) oli 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). Potilailla, joiden CA19-9-merkkiainepitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa normaali, eloonjäännin riskisuhde oli 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli- / gemsitabiiniryhmän ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen pelkkää gemsitabiinia saaneeseen ryhmään verrattuna, kun PFS:n mediaani piteni 1,8 kuukautta.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus tehtiin 1052 levinneisyysasteen IIIb/IV ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavalla potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa. Tutkimuksessa verrattiin ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden ja karboplatiinin yhdistelmää liuotinpohjaisen paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmään ensilinjan hoitona pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla. Yli 99 %:lla potilaista ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -asteikon mukainen suorituskyky oli 0 tai 1. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli ennestään asteen ≥ 2 neuropatia tai tärkeisiin elinjärjestelmiin liittyviä vakavia lääketieteellisiä riskitekijöitä. Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita annettiin potilaille (N = 521) 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksena 100 mg/m² kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 ilman steroidiesilääkitystä ja ilman profylaktista hoitoa granulosityttiryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä. Karboplatiinia annettiin laskimoon annoksena AUC = 6 mg•min/ml välittömästi ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-

nanopartikkeleiden annon päätyttyä kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Liuotinpohjaista paklitakselia annettiin potilaille (N = 531) 200 mg/m²:n annoksena kolmen tunnin kestoisena infuusiona laskimoon yhdessä tavanomaisen esilääkityksen kanssa, minkä jälkeen heille annettiin välittömästi karboplatiinia laskimoon annoksena AUC = 6 mg•min/ml. Jokaista lääkettä annettiin kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Kummassakin tutkimusryhmässä annettiin hoitoa niin kauan kunnes sairaus eteni tai kehittyi haittaavaa toksisuutta. Potilaiden saamien hoitosykliden mediaani oli kummassakin tutkimusryhmässä kuusi sykliä.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvaste, joka määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuutena, jotka saavuttivat objektiivisen, varmistetun täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen, joka perustui riippumattomaan, keskitettyyn, sokkoutettuun RECIST-ohjeiston (versio 1.0) mukaisesti tehtyyn radiologiseen arvioon. Kokonaisvaste oli ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli- / karboplatiini-ryhmän potilailla merkitsevästi parempi verrattuna vertailuryhmän potilaisiin: 33 % vs. 25 %, p = 0,005 (taulukko 10).

Kokonaisvasteessa oli merkitsevä ero ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeli- / karboplatiini-ryhmän ja verrokkiryhmän potilaiden välillä, kun potilailla oli histologiaaltaan levyepiteeliperäinen ei-pienisolulinen keuhkosityöpä (N = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), mutta tällaista eroa ei ollut nähtävissä ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) eikä kokonaiseloonjännissä (OS). Kokonaisvasteessa ei ollut eroa hoitoryhmien välillä, kun potilaiden tauti ei ollut histologiaaltaan levyepiteeliperäinen (N = 602, 26 % vs. 25 %, p = 0,808).

Taulukko 10: Kokonaisvaste ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevassa satunnaistetussa tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

Tehomuuttaja	ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkelit (100 mg/m²/viikko) + karboplatiini (N = 521)	Liuotinpohjainen paklitakseli (200 mg/m² joka 3. viikko) + karboplatiini (N = 531)
Kokonaisvaste (riippumaton arvio)		
Varmistettu täydellinen tai osittainen kokonaisvaste, 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-arvo ^a	0,005	

CI = luottamusväli, HR_{A/T} = Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden / karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin riskisuhde, p_A/p_T = Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden / karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin vastelukujen suhde.

^a P-arvo perustuu khi-neliötestiin.

Ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) (sokkoutettu radiologin arvio) ja kokonaiseloonjännissä (OS) ei ollut näiden kahden hoitoryhmän välillä tilastollisesti merkitsevää eroa. Ajasta ilman taudin etenemistä ja kokonaiseloonjännistä tehtiin vertailukelpoisuusanalyysi (non-inferiority-analyysi), jossa ennalta määritetty vertailukelpoisuusmarginaali oli 15 %. Vertailukelpoisuuskaiteeri täyttyi sekä ajan ilman taudin etenemistä että kokonaiseloonjännin osalta; näihin liittyvien riskisuhdeiden 95 % luottamusvälin yläraja oli alle 1,176 (taulukko 11).

Taulukko 11: Vertailukelpoisuusanalyysit (non-inferiority) ajasta ennen taudin etenemistä ja kokonaiseloonjäännistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevassa satunnaistetussa tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

	Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkelit (100 mg/m²/viikko) + karboplatiini (N = 521)	Liutinpohjainen paklitakseli (200 mg/m² joka 3. viikko) + karboplatiini (N = 531)
Tehomuuttuja		
Aika ilman taudin etenemistä^a (riippumaton arvio)		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Ajan ilman taudin etenemistä mediaani (95 % CI) (kuukautta)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
HR _{A/T} (95 %-n CI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Kokonaiseloonjäänti		
Kuolleiden lukumäärä, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Kokonaiseloonjäännin mediaani (95 % CI) (kuukautta)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
Riskisuhde (HR _{A/T}) (95,1 % CI)	0,922 (0,797, 1,066)	

CI = luottamusväli, HR_{A/T} = Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden / karboplatiinin ja liutinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin riskisuhde, p_A/p_T = Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden / karboplatiinin ja liutinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin vastelukujen suhde.

^a Ajan ilman taudin etenemistä käyttöä päätetapahtumana koskevien Euroopan lääkeviraston metodologisten ohjeiden mukaisesti puuttuvia havaintoja tai myöhemmin annetun uuden hoidon aloittamista ei käytetty sensurointiin.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (katso kohta 4.2).

Tutkimuksessa ABI-007-PST-001, joka oli faasin 1/2 avoin monikeskustutkimus, arvioitiin viikoittaisen ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeliannoksen turvallisuutta, siedettävyyttä ja alustavaa tehokkuutta pediatrisilla potilailla, joilla oli uusiutuneita tai vaikeahoitaisia kiinteitä kasvaimia. Tutkimuksessa oli yhteensä 106 potilaista, joiden ikä oli 6 kk – 24 vuotta.

Faasin 1 tutkimusosiossa, johon osallistui yhteensä 64 potilasta, joiden ikä oli 6 kk – 17 vuotta, suurimmaksi siedetyksi annokseksi (MTD) määritettiin 240 mg/m² annettuna 30 minuutin infuusiona laskimoon kunkin 28 vuorokautta kestävästä hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15.

Faasin 2 tutkimusosiossa oli yhteensä 42 potilasta, ja faasissa käytettiin Simonin kaksivaiheista minimax-mallia. Potilaat olivat iältään 6 kk – 24 vuotta, ja heillä oli uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ewingin sarkooma, neuroblastooma tai rabdomyosarkooma, ja antituumorivaikutusta arvioitiin kokonaisvastemäärällä (ORR). 42 potilaasta yksi oli alle 2-vuotias, 27 oli 2–12-vuotiaita, 12 oli 12–17-vuotiaita ja kaksi aikuispotilasta oli 18–24-vuotiaita.

Potilaiden hoidon mediaani oli 2 MTD-sykliä. Faasin 1 tehokkuusarviointiin soveltuvista 41 potilaasta yhdellä rabdomyosarkoomaryhmän potilaista (N = 14) todettiin osittainen vaste (PR), jolloin kokonaisvasteeksi saatiin 7,1 % (95 % CI: 0,2; 33,9). Vahvistettua täydellistä vastetta (CR) tai osittaista vastetta ei todettu Ewingin sarkoomaa sairastavassa ryhmässä (N = 13) eikä neuroblastoomaryhmässä (N = 14). Mikään tutkimuksen haaroista ei jatkunut 2. vaiheeseen, sillä tutkimussuunnitelman vaatimusta siitä, että vähintään kahdella potilaalla olisi havaittu vahvistettava vaste, ei saavutettu.

Kokonaiselossaolon mediaanitulokset, yhden vuoden seurantajakso mukaan lukien, olivat Ewingin sarkoomaryhmässä 32,1 viikkoa (95 % CI: 21,4, 72,9), neuroblastoomaryhmässä 32,0 viikkoa (95 % CI: 12, ei määritetty) ja rabdomyosarkoomaryhmässä 19,6 viikkoa (95 % CI: 4, 25,7).

Ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden yleinen turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla vastasi ihmisen seerumialbumiini-paklitakseli-nanopartikkeleiden tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia aikuisilla (katso kohta 4.8). Näiden tulosten perusteella todettiin, että ihmisen

seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla ei monoterapiana ole merkittävää kliinistä tai elossaolo-ohyötyä, joka oikeuttaisi jatkotutkimuksiin pediatriassa potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kliinisissä tutkimuksissa määritettiin kokonaispaklitakselin farmakokinetiikka 30 ja 180 minuutin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-infuusion jälkeen annostasojen ollessa 80–375 mg/m². Altistus paklitakselille (AUC) kasvoi lineaarisesti 2 653:sta arvoon 16 736 ng/h/ml annostuksen kasvaessa 80:stä 300:aan mg/m².

Tutkimuksessa paklitakselin farmakokineettisiä ominaisuuksia verrattiin niiden edenneestä, kiinteästä tuumorista kärsivien potilaiden, joille oli annettu ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita laskimoon 260 mg/m² annoksena 30 minuutin ajan ja niiden potilaiden, jotka olivat saaneet 175 mg/m² liuotinpohjaista paklitakselia kolmen tunnin infuusiona. Paklitakselin puhdistuma plasmasta oli tilamalleista riippumattoman farmakokineettisen analyysin perusteella ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettäessä suurempi (43 %) kuin liuotinpohjaista paklitakselipistosta seurannut puhdistuma plasmasta, ja myös jakautumistilavuus oli ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla suurempi (53 %). Terminaalisessa puoliintumisajassa ei ollut eroja. Tutkimuksessa, jossa 12 potilaalle annettiin toistuvasti ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeliannoksia 260 mg/m² laskimoon, AUC:n potilaskohtainen vaihtelu oli 19 % (vaihteluväli = 3,21–37,70 %). Paklitakselin kerääntymisestä ei ollut todisteita monihoito-ohjelmia käytettäessä.

Jakautuminen

Jos potilaalla on kiinteitä tuumoreita, paklitakseli jakautuu ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden annon jälkeen tasaisesti verisoluihin ja plasmaan ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (94 %).

Paklitakselin sitoutumista proteiiniin ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden antamisen jälkeen on arvioitu ultrafiltraation avulla potilaskohtaisessa vertailevassa tutkimuksessa. Vapaan paklitakselin fraktio oli merkittävästi suurempi ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla (6,2 %) kuin liuotinpohjaisella paklitakselilla (2,3 %). Tämä johti ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleita käytettäessä merkittävästi suurempaan altistumiseen sitoutumattomaan paklitakseliin verrattuna liuotinpohjaiseen paklitakseliin, vaikka niiden kokonaisaltistus on toisiinsa verrattavissa. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että paklitakseli ei ole Cremofor EL:n miselleihin sitoutuneena kuten liuotinpohjainen paklitakseli. Julkaistun kirjallisuuden perusteella *in vitro* -tutkimukset ihmisserumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että (käytettäessä paklitakselia pitoisuuksina 0,1–50 µg/ml) simetidiini, ranitidiini, deksametasoni tai difenhydramiini eivät vaikuttaneet paklitakselin proteiinin sitoutumiseen.

Kokonaisjakautumistilavuus on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 1 741 litraa. Suuri jakautumistilavuus osoittaa, että paklitakseli jakautuu laajasti ekstravaskulaarisesti ja/tai sitoutuu voimakkaasti kudoksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Julkaistun kirjallisuuden perusteella ihmisen maksan mikrosomeilla ja kudoksiin tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että paklitakseli metaboloituu pääasiassa 6 α -hydroksipaklitakseliksi ja vähäisemmin kahdeksi muuksi metaboliitiksi, 3'-*p*-hydroksipaklitakseliksi ja 6 α -3'-*p*-dihydroksipaklitakseliksi. 6 α -hydroksipaklitakseli muodostuu CYP2C8-isoentsyymien, 3'-*p*-hydroksipaklitakseli CYP3A4-isoentsyymien ja 6 α -3'-*p*-dihydroksipaklitakseli sekä CYP3A4- että CYP2C8-isoentsyymien katalysoimana.

Metastaattista rintasyöpää sairastaville potilaille 30 minuutin kestoisena infuusiona annoksena 260 mg/m² annetusta ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden kokonaisannoksesta keskimäärin 4 % erittyi muuttumattomana vaikuttavana aineena kumulatiivisesti virtsaan; tästä alle 1 % oli metaboliitteja, 6 α -hydroksipaklitakselia ja 3'-*p*-hydroksipaklitakselia. Tämä viittaa laajaan,

muuta reittiä kuin munuaisten kautta tapahtuvaan puhdistumaan. Paklitakseli eliminoituu pääasiassa maksametabolian ja sappierityksen kautta.

Paklitakselin keskimääräinen puhdistuma plasmasta vaihtelee kliinisellä annosvälillä 80–300 mg/m² välillä 13–30 l/h/m², ja terminaalisen puoliintumisajan vaihteluväli on keskimäärin 13–27 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden populaatiofarmakokinetiikkaan tutkittiin potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä tuumoreita. Tässä analyysissä oli mukana potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 130) tai joilla oli ennestään lievää (n = 8), kohtalaista (n = 7) tai vaikeaa (n = 5) maksan vajaatoimintaa (NCI Organ Dysfunction Working Group -luokituksen perusteella). Tulosten mukaan lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1 – ≤ 1,5 x ULN) ei vaikuta kliinisesti merkityksellisesti paklitakselin farmakokinetiikkaan. Jos potilaan maksan vajaatoiminta on kohtalaista (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,5 – ≤ 3 x ULN) tai vaikea-asteista (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 3 – ≤ 5 x ULN), paklitakselin suurin eliminaationopeus hidastuu noin 22–26 %, ja paklitakselin keskimääräinen AUC suurenee noin 20 % verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali. Maksan vajaatoiminta ei vaikuta paklitakselin keskimääräiseen C_{max}-arvoon. Paklitakselin eliminaatio korreloi lisäksi käänteisesti kokonaisbilirubiinipitoisuuden kanssa ja positiivisesti seerumin albumiinipitoisuuden kanssa.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, ettei maksan toiminnan (lähtötilanteen albumiini- tai kokonaisbilirubiinipitoisuuden perusteella) ja neutropenian välillä ole korrelaatiota ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeli-altistuksen säätämisen jälkeen.

Potilaista, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on > 5 x ULN tai joilla on metastaattinen haiman adenokarsinooma, ei ole saatavissa farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana potilaita, joiden munuaisten toiminta oli normaali (n = 65), sekä potilaita, joilla oli ennestään lievää (n = 61), kohtalaista (n = 23) tai vaikeaa (n = 1) munuaisten vajaatoimintaa (FDA:n kriteeriluonnoksen 2010 perusteella). Lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 – < 90 ml/min) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta paklitakselin suurimpaan eliminaationopeuteen tai systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}). Farmakokineettiset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat riittämättömät eikä potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ole tietoja saatavissa.

Iäkkäät

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana iältään 24–85-vuotiaita potilaita, ja analyysi osoitti, ettei ikä vaikuta merkittävästi paklitakselin suurimpaan eliminaationopeuteen eikä systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus 125 sellaisen potilaan tiedoista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittaa, että ≥ 65-vuotiaille potilaille saattaa kehittyä herkemmin neutropenia ensimmäisen hoitosyklin kuluessa, mutta ikä ei vaikuta plasman paklitakseli-altistukseen.

Pediatriset potilaat

Paklitakselin farmakokinetiikkaa 30 minuuttia kestävän laskimonsisäisen annon jälkeen (annostasolla 120–270 mg/m²) selvitettiin 64 potilaalla (ikä 2 – ≤ 18 vuotta) faasin 1/2 tutkimuksen 1. vaiheessa uusiutuneiden tai vaikeahoitoisten pediatristen kiinteiden kasvainten hoidossa. Kun annos suurennettiin tasolta 120 mg/m² tasolle 270 mg/m², paklitakselin keskimääräinen AUC_(0-inf) vaihteli välillä 8 867–14 361 ng*h/ml ja keskimääräinen C_{max} vaihteli välillä 3 488–8 078 ng/ml.

Annoksen mukaan normalisoidut lääkelaikojen huippuarvot olivat vertailukelpoisia koko tutkitulla annosalueella. Annoksen mukaan normalisoidut kokonaisaltistusarvot olivat kuitenkin vertailukelpoisia vain annoksilla 120–240 mg/m²; annoksen mukaan normalisoitu AUC_∞ oli pienempi annostasolla 270 mg/m². Suurimmalla siedetyllä annoksella 240 mg/m² keskimääräinen puhdistuma oli 19,1 l/h ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 13,5 tuntia.

Lasten ja nuorten potilaiden altistus paklitakselille suureni annosten suurentuessa, ja viikoittaiset lääkealtistukset olivat suurempia kuin aikuispotilailla.

Muita olennaisia tekijöitä

Ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleiden populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että sukupuoli, rotu (aasialainen vs. valkoihoinen) ja kiinteiden tuumorien tyyppi eivät vaikuta kliinisesti merkityksellisesti paklitakselin systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}). Potilailla, jotka painoivat 50 kg, paklitakselin AUC oli noin 25 % pienempi kuin potilailla, jotka painoivat 75 kg. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin mahdollisia karsinogeenisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu. Julkaistun kirjallisuuden perusteella paklitakseli on kuitenkin kliinisinä annoksina farmakodynaamisen toimintamekanisminsa perusteella mahdollisesti karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on osoitettu olevan klastogeeninen *in vitro* (kromosomipoikkeamat ihmisen lymfosyyteissä) ja *in vivo* -testeissä (hiirien mikrotumatutkimus). Paklitakselin on osoitettu olevan genotoksinen *in vivo* mutta tämä ei aiheuttanut mutageenisyyttä Ames-testissä tai kiinahamsterin munasarja-/hypoksantiini-guaaniini fosforibosyyli transferaasi (CHO/HGPRT) geenimutaatioanalyyseissa.

Paklitakselilla oli yhteys alhaiseen hedelmällisyyteen uros- ja naarasrotilla, kun sitä annettiin ennen parittelua ja sen aikana, ja sikiötoksisuuteen rotissa, kun annokset olivat pienempiä kuin ihmisten hoitoon käytettävät annokset. Eläintutkimukset ihmisen seerumialbumiini–paklitakseli-nanopartikkeleilla osoittivat kliinisesti relevanteilla altistumäärillä olevan palautumattomia toksisia vaikutuksia urosten sukuelimiin.

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon. Kun rotille annettiin radiomerkittyä paklitakselia laskimoon 9. ja 10. päivänä synnytyksen jälkeen, maidossa todettiin radioaktiivisuutta suurempina pitoisuuksina kuin plasmassa ja pitoisuudet pienuivat yhtä nopeasti kuin plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Albumiini (ihmisen) (sisältää natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot

2 vuotta

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys injektiopullossa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa säilytettynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys infuusionestepussissa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna ja sen jälkeen neljä tuntia 25 °C:n lämpötilassa valolta suojaamattomana.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi käyttökuntoon saattamisen ja infuusiopussien täytön jälkeen, ellei käyttökuntoon saattamista ja infuusiopussien täyttöä ole tehty siten, ettei mikrobikontaminaation vaaraa ole.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa neljän tunnin ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Pakastimessa tai jääkaapissa säilyttäminen eivät vaikuta haitallisesti valmisteen säilyvyyteen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu dispersio

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml:n injektiopullo (tyypin 1 lasi), jossa on korkki (bromobutylikuminen) ja sinetti (alumiininen) ja joka sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Pakkauskoko yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelua ja antoa koskevat varotoimet

Paklitakseli on sytotoksinen syöpälääkevalmiste, ja kuten muitakin mahdollisesti toksisia yhdisteitä, myös Naveruclif-valmistetta on käsiteltävä varoen. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatetuksen käyttäminen on suositeltavaa. Jos dispersio joutuu kosketukseen ihon kanssa, iho tulee pestä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos dispersiota pääsee limakalvoille, limakalvot tulee huuhtoa perusteellisesti vedellä. Vain sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutettu henkilö saa valmistaa ja antaa Naveruclif-valmistetta. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä Naveruclif-valmistetta.

Koska ekstravasaation mahdollisuus on olemassa, infuusiopaikan huolellista tarkkailua lääkevalmisteen annon aikana suositellaan mahdollisen infiltraation varalta. Naveruclif-infuusion rajoittaminen ohjeiden mukaisesti 30 minuuttiin vähentää infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

Naveruclif toimitetaan steriilinä kylmäkuivattuna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon ennen käyttöä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

100 mg:n injektiopullo: Ruiskuta steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä Naveruclif-valmistetta sisältävään injektiopulloon.

Suuntaa liuos injektiopullon sisäseinämään. Liuosta ei saa suunnata suoraan jauheeseen, koska se aiheuttaa vaahtoamista.

Kun kaikki liuos on lisätty injektiopulloon, anna injektiopullon seistä vähintään viisi minuuttia, jotta kiinteä aine kostuu kunnolla. Kieputa ja/tai kääntele injektiopulloa sen jälkeen varovasti ja hitaasti vähintään kahden minuutin ajan, kunnes jauhe on sekoittunut täysin. Vaahdon muodostumista on vältettävä. Jos liuoksessa on vaahtoa tai kokkareita, seisota sitä vähintään 15 minuuttia, kunnes vaahto häviää.

Käyttökuntoon saatetun dispersion tulee olla maitomaista ja homogeenista, eikä siinä saa erottua saostumaa. Käyttökuntoon saatetussa dispersiossa saattaa olla hieman sakkaa. Jos näkyvissä on saostumaa tai sakkaa, käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin, jotta koko seos dispersoituu uudelleen ennen käyttöä.

Tarkista, onko injektiopullossa olevassa dispersiossa hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia, älä anna käyttökuntoon saatettua dispersiota.

Potilaan tarvitsema 5 mg/ml -dispersion tarkka kokonaistilavuus tulee laskea ja tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Naveruclif-valmistetta tulee injisoida tyhjään, steriiliin PVC- tai ei-PVC-tyyppiseen infuusionestepussiin.

Silikoniöljyä liukastimena sisältävien lääketieteellisten laitteiden (ruiskujen ja infuusionestepussien) käyttäminen Naveruclif-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja antamiseen saattaa johtaa proteiiniainesten ainesosien muodostumiseen. Anna Naveruclif infuusionvälineiden avulla käyttämällä 15 µm:n suodatinta, jotta vältät tällaisten ainesosien antamisen. 15 µm suodattimen käyttäminen poistaa nämä ainesosat, mutta ei muuta käyttökuntoon saatetun valmisteen fysikaalisia tai kemiallisia ominaisuuksia.

Jos suodattimen huokoskoko on alle 15 µm, suodatin saattaa tukkeutua.

Naveruclif-valmisteen valmistukseen tai antamiseen ei tarvita välttämättä erityistä di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP) sisältämätöntä astiaa tai annosteluvälineitä.

Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1778/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

tai

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naveruclif 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, dispersiota varten
paklitaxel

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Albumiini (ihmisen) (sisältää natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, dispersiota varten.

1 injektiopullo

100 mg/20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa korvata muilla paklitakselin muodoilla.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysohjeet käyttökuun saattamisen jälkeen löytyvät pakkausselosteesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1778/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naveruclif 5 mg/ml infuusiokuiva-aine

paklitaxel

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Albumiini (ihmisen) (sisältää natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine.

1 injektiopullo

100 mg/20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa korvata muilla paklitakselin muodoilla.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1778/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Naveruclif 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, dispersiota varten

paklitakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Naveruclif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Naveruclif-valmistetta
3. Miten Naveruclif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Naveruclif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Naveruclif on ja mihin sitä käytetään

Naveruclif sisältää vaikuttavana aineena paklitakselia, joka on kiinnitetty ihmisen proteiiniin (eli valkuaisaineeseen), albumiiniin, pieninä partikkeleina, joita kutsutaan nanopartikkeleiksi. Paklitakseli kuuluu ”taksaaneiksi” kutsuttuun lääkeryhmään, joita käytetään syövän hoitoon.

- Paklitakseli on lääkkeen aineosa, joka vaikuttaa syöpään estämällä syöpäsolujen jakautumisen – tämä tarkoittaa, että ne kuolevat.
- Albumiini on lääkkeen aineosa, jonka avulla paklitakseli liukenee vereen ja pääsee verisuonen seinämän läpi kasvaimen. Tämä tarkoittaa sitä, että ei tarvita muita kemiallisia aineita, joilla voi olla hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia haittavaikutuksia esiintyy huomattavasti harvemmin Naveruclif-valmistetta käytettäessä.

Mihin Naveruclif-valmistetta käytetään

Naveruclif-valmistetta käytetään seuraavien syöpätyyppien hoitoon:

Rintasyöpä

- muualle elimistöön levinnyt rintasyöpä (tätä kutsutaan metastaattiseksi rintasyöväksi)
- Naveruclif-valmistetta käytetään metastaattisen rintasyövän hoitoon, kun ainakin yhtä muuta hoitoa on käytetty, mutta se ei ole tehonnut, eikä sinulle voi antaa antrasykliineiksi kutsuttuja lääkkeitä
- metastaattista rintasyöpää sairastavilla Naveruclif-hoitoa saaneilla potilailla, joille jokin toinen annettu hoito ei ole tehonnut, kasvaimen koko pieneni todennäköisemmin ja he elivät pitempään kuin muuta hoitoa saaneet.

Haimasyöpä

- Naveruclif-valmistetta käytetään yhdistelmänä gemsitabiiniksi kutsutun lääkkeen kanssa, jos sinulla on metastaattinen haimasyöpä. Metastaattista (muualle elimistöön levinnyttä) haimasyöpää sairastaneet Naveruclif-valmistetta yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa kliinisessä tutkimuksessa saaneet potilaat elivät pitempään kuin pelkästään gemsitabiinia saaneet potilaat.

Keuhkosityöpä

- Naveruclif-valmistetta käytetään myös yhdistelmänä karboplatiiniksi kutsutun lääkkeen kanssa, jos sinulla on ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, joka on keuhkosityövän yleisin tyyppi.
- Naveruclif-valmistetta käytetään ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon silloin, kun leikkaus tai sädehoito eivät sovellu sen hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Naveruclif-valmistetta

Älä käytä Naveruclif-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) paklitakselille tai tämän lääkevalmisteen jollekin muulle aineosalle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät
- jos veresi valkosolujen määrä on alhainen (neutrofiililähtötaso $< 1\,500$ solua/mm³ – lääkärisi kertoo sinulle tästä).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Naveruclif-valmistetta

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä
- jos sinulla on vakavia maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on sydänvaivoja.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy jokin näistä oireista Naveruclif-hoidon aikana. Lääkäri saattaa katsoa parhaaksi lopettaa hoidon tai pienentää annosta

- jos sinulla esiintyy mitä tahansa poikkeavia mustelmia, verenvuotoa tai infektiioon viittaavia oireita, kuten kurkkukipua tai kuumetta
- jos sinulla esiintyy puutumista, kihelmöintiä, pistelyn tunnetta, kosketusarkuutta tai lihasheikkoutta
- jos sinulla esiintyy hengitysvaikeuksia, esim. hengenahdistusta tai kuivaa yskää.

Lapset ja nuoret

Naveruclif on tarkoitettu vain aikuisille, eivätkä alle 18 vuoden ikäiset lapset ja nuoret saa käyttää sitä.

Muut lääkevalmisteet ja Naveruclif

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, esim. rohdosvalmisteita, koska Naveruclif voi muuttaa toisten lääkkeiden vaikutusta. Toiset lääkkeet voivat myös muuttaa Naveruclif-valmisteen vaikutusta.

Kerro lääkärille, jos sinulle annetaan Naveruclif-valmistetta samanaikaisesti jonkin seuraavan kanssa:

- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. antibiootit, kuten erytromysiini, rifampisiini jne.; kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma siitä, onko käyttämäsi lääke antibiootti) ja sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- mielialan tasapainottamiseen käytettävät lääkkeet, joita kutsutaan joskus myös masennuslääkkeiksi (esim. fluoksetiini)
- kouristusten (epilepsian) hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini)
- veren rasvapitoisuuden alentamiseen käytettävät lääkkeet (esim. gemfibrotsiili)
- närästyksen tai mahahaavojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. simetidiini)
- HIVin tai AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri, sakinaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, efavirensi, nevirapiini)
- verihyytymien ehkäisyyn käytettävä lääke nimeltään klopidogreeli.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Paklitakseli saattaa aiheuttaa vakavia synnynnäisiä vaurioita, eikä sitä sen vuoksi tule käyttää raskausaikana. Lääkäri järjestää raskaustestin ennen Naveruclif-hoidon aloittamista.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Naveruclif-hoidon aikana ja kuukauden ajan sen päätyttyä.

Älä imetä kun saat Naveruclif-valmistetta, sillä ei tiedetä, kulkeutuuko vaikuttava aine paklitakseli äidinmaitoon.

Paklitakselilla hoidettavia miespotilaita neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen ja heidän tulisi kysyä neuvoa sperman varastoisesta ennen hoitoa, koska Naveruclif-valmisteen käyttö aiheuttaa mahdollisesti pysyvää hedelmättömyyttä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin henkilöillä saattaa esiintyä väsymystä tai huimausta sen jälkeen, kun heille on annettu Naveruclif-valmistetta. Jos sinulla ilmenee tällaista, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita.

Jos saat hoitoosi kuuluvia muita lääkkeitä, kysy lääkärisi neuvoa ajamisen ja koneiden käytön suhteen.

Naveruclif sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 mg eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Naveruclif-valmistetta käytetään

Lääkäri tai hoitaja antaa Naveruclif-valmisteen laskimoosi suonensisäisenä infuusiona. Saamasi annos perustuu kehosi pinta-alaan ja verikokeesi tuloksiin. Tavanomainen annos rintasyövän hoidossa on 260 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona. Tavanomainen annos pitkälle edenneen haimasyövän hoidossa on 125 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona. Tavanomainen annos ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa on 100 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona.

Kuinka usein saan Naveruclif-valmistetta?

Metastaattisen rintasyövän hoitoon Naveruclif-valmistetta annetaan tavallisesti kolmen viikon välein (21 vuorokauden pituisen hoitosyklin 1. päivänä).

Pitkälle edenneen haimasyövän hoitoon Naveruclif-valmistetta annetaan kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15, jolloin gemsitabiinia annetaan välittömästi Naveruclif-valmisteen jälkeen.

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon Naveruclif-valmistetta annetaan kerran viikossa (kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15). Lisäksi annetaan karboplatiinia kerran kolmessa viikossa (kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1) välittömästi Naveruclif-annoksen antamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä:

- Hiustenlähtö (suurimmassa osassa tapauksista hiukset lähtivät alle yhden kuukauden kuluessa Naveruclif-hoidon aloittamisesta. Kun hiustenlähtöä esiintyy, se on suurimmalla osalla potilaista merkittävää [yli 50-prosenttista].)
- Ihottuma
- Tiettytyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien, lymfosyyttien tai leukosyyttien) määrän epänormaali lasku
- Veren punasolujen vähäisyys
- Verihiutaleiden määrän lasku
- Ääreishermoveikutukset (kipu, puutuminen, kihelmöinti tai tunnottomuus)
- Kipu yhdessä tai useammassa nivelessä
- Lihaskipu
- Pahoinvointi, ripuli, ummetus, kipeä suu, ruokahaluttomuus
- Oksentelu
- Heikkous ja väsymys, kuume
- Elimistön kuivuminen, makuhäiriö, painon lasku
- Veren pieni kaliumpitoisuus
- Masennus, unihäiriöt
- Päänsärky
- Vilunväristykset
- Hengitysvaikeudet
- Heitehuimaus
- Limakalvojen ja pehmytkudosten turvotus
- Maksan toimintakoetulosten kohonneet arvot
- Kipu raajoissa
- Yskä
- Vatsakipu
- Nenäverenvuoto

Yleisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä:

- Kutina, kuiva iho, kynsimuutokset
- Infektio, kuume johon liittyy tiettytyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) alentunut määrä, punastuminen, sammas, vaikea infektio veressä, joka saattaa aiheutua vähentyneestä veren valkosolumäärästä
- Kaikkien verisolujen vähentynyt määrä
- Rinta- tai kurkkukipu
- Ruoansulatushäiriöt, vatsavaivat
- Nenän tukkoisuus
- Selkäkipu, luukipu
- Heikentynyt lihaskoordinaatio tai lukemisvaikeudet, lisääntynyt tai vähentynyt kyynelvuoto, silmäripsien häviäminen
- Sydämen syke- tai rytmimuutokset, sydämen vajaatoiminta
- Alentunut tai kohonnut verenpaine
- Punoitus tai turvotus pistopaikan ihossa
- Ahdistuneisuus
- Keuhkoinfektio
- Virtsatieinfektio
- Suolitukos, paksusuolen tulehdus, sappitietulehdus
- Akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Kohonneet veren bilirubiiniarvot
- Veren yskiminen
- Suun kuivuminen, nielemisvaikeudet
- Lihashuikkous
- Näön hämärtyminen

Melko harvinaisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta:

- Painon nousu, lisääntynyt laktaattidehydrogenaasin pitoisuus veressä, heikentynyt munuaistoiminta, kohonnut verensokeri, lisääntynyt fosforin pitoisuus veressä
- Heikentyneet tai puuttuvat refleksit, tahattomat liikkeet, hermokipu, pyörtyminen, huimaus seistessä, vapina, kasvohermon halvaus
- Silmien ärsytys, silmäkipu, silmien punoitus, silmien kutina, kaksoiskuvat, heikentynyt näkö tai silmissä vilkkuvat valot, verkkokalvon turvotuksen aiheuttama näön hämärtyminen (rakkulainen makulaturvotus)
- Korvakipu, korvien soiminen
- Limaa tuottava yskä, hengästyneisyys kävellessä tai portaita kiivetessä, vuotava tai kuiva nenä, heikentyneet hengityssänet, vettä keuhkossa, äänen menetys, verihyytymä keuhkoissa, nielun kuivuminen
- Kaasuvaivat, vatsakrampit, kipeät tai arat ikenet, peräaukon verenvuoto
- Kivulias virtsaaminen, toistuva virtsaamistarve, verta virtsassa, kyvyttömyys pidättää virtsaa
- Sormenkynsien kipu, sormenkynsien vaivat tai kynsien irtoaminen, nokkosrokko, ihokipu, punainen iho auringonvalosta, ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu, valkoiset iholäikät, haavat, kasvojen turvotus
- Vähentynyt fosforin pitoisuus veressä, nesteen kertyminen, alhainen veren albumiinin pitoisuus, lisääntynyt jano, vähentynyt veren kalsiumin pitoisuus, vähentynyt verensokeri, vähentynyt natriumin pitoisuus veressä
- Nenän kipu ja turpoaminen, ihotulehdukset, katetriletkun aiheuttama infektio
- Mustelmat
- Kipu kasvainkohdassa, kasvaimen aiheuttama kuolema
- Alentunut verenpaine seistessä, käsien ja jalkojen kylmyys
- Kävelyvaikeudet, turvotus
- Allerginen reaktio
- Heikentynyt maksan toiminta, maksan laajentuminen
- Rintakipu
- Rauhattomuus
- Verihyytymien aiheuttamia pieniä verenvuotoja ihossa
- Sairaus, johon liittyy veren punasolujen tuhoutumista ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa

Harvinaisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta:

- Ihoreaktio toiseen aineeseen tai keuhkotulehdus sädehoidon jälkeen
- Veritulppa
- Hyvin alhainen pulssi, sydänkohtaus
- Lääkkeen vuoto laskimon ulkopuolelle
- Sydämen sähköisen toiminnan häiriö (eteiskammiokatkos)

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta:

- Vakava tulehdus/iho- ja limakalvo-oireiden puhkeaminen (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntemattomat haittavaikutukset (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Ihon kovettuminen/paksuneminen (skleroderma).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Naveruclif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen dispersio tulee käyttää välittömästi. Jos dispersiota ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tuntia valolta suojattuna ulkopakkauksessa.

Käyttökuntoon saatettua dispersiota voidaan säilyttää tiputuslaitteessa jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tunnin ajan valolta suojattuna.

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna ja sen jälkeen neljä tuntia 25 °C:n lämpötilassa valolta suojaamattomana.

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta vastaa käyttämättä jääneen Naveruclif-valmisteen hävittämisestä oikealla tavalla.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Naveruclif sisältää

Vaikuttava aine on paklitakseli.

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Muu aine on (ihmisen) albumiinia (sisältäen natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania), ks. kohta 2 ”Naveruclif sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Naveruclif on valkoisesta keltaiseen vivahtava jauhe tai kylmäkuivattu kakku, infuusiokuiva-aine dispersiota varten. Naveruclif toimitetaan 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona sisältävissä lasisissa injektiopulloissa.

Kussakin pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomińska 50
95-200 Pabianice, Puola

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Hoitoalan ammattilaiset

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohje

Valmistelua ja antoa koskevat varotoimet

Paklitakseli on sytotoksinen syöpälääkevalmiste ja kuten muitakin mahdollisesti toksisia yhdisteitä, myös Naveruclif-valmistetta on käsiteltävä varoen. Käsittelyssä on käytettävä käsineitä, suojalaseja ja suojavaatteita. Jos Naveruclif-dispersio joutuu kosketukseen ihon kanssa, pese iho heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos Naveruclif-dispersiota pääsee limakalvoille, limakalvot tulee huuhtoa huolellisesti vedellä. Vain sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutettu henkilö saa valmistaa ja antaa Naveruclif-valmistetta. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä Naveruclif-valmistetta.

Koska ekstrasasaation mahdollisuus on olemassa, infuusiopaikan huolellista tarkkailua lääkevalmisteen annon aikana suositellaan mahdollisen infiltraation varalta. Naveruclif-infuusion rajoittaminen ohjeiden mukaisesti 30 minuuttiin vähentää infuusion liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

Naveruclif tulee antaa potilaalle pätevän onkologin valvonnassa sytotoksisten aineiden antamiseen erikoistuneessa yksikössä.

Naveruclif toimitetaan steriilinä lyofilisoituna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon ennen käyttöä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona. Käyttökuntoon saatettu Naveruclif-dispersio annetaan laskimoon infuusiövälineiden avulla käyttämällä 15 µm -suodatinta.

Ruiskuta steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä Naveruclif-injektiopulloon.

Suuntaa liuos injektiopullon sisäseinämään. Liuosta ei saa suunnata suoraan jauheeseen, koska se aiheuttaa vaahtoamista.

Kun kaikki liuos on lisätty injektiopulloon, anna injektiopullon seistä vähintään viisi minuuttia, jotta kiinteä aine kostuu kunnolla. Kieputa ja/tai kääntele injektiopulloa sen jälkeen varovasti ja hitaasti vähintään kahden minuutin ajan, kunnes jauhe on sekoittunut täysin. Vaahton muodostumista on vältettävä. Jos liuoksessa on vaahtoa tai kokkareita, seisota sitä vähintään 15 minuuttia, kunnes vaahto häviää.

Käyttökuntoon saatetun dispersion tulee olla maitomaista ja homogeenista, eikä siinä saa erottua saostumaa. Käyttökuntoon saatetussa dispersiossa saattaa olla hieman sakkaa. Jos näkyvissä on saostumaa tai sakkaa, käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin, jotta seos dispersoituu uudelleen ennen käyttöä.

Tarkista, onko injektiopullossa olevassa dispersiossa hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia, älä anna käyttökuntoon saatettua dispersiota.

Potilaan tarvitsema 5 mg/ml dispersion tarkka kokonaistilavuus tulee laskea ja tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Naveruclif-valmistetta tulee injisoida tyhjäan, steriiliin PVC- tai ei-PVC-tyyppiseen infuusionestepussiin.

Silikoniöljyä liukastimena sisältävien lääketieteellisten laitteiden (ruiskujen ja infuusionestepussien) käyttäminen Naveruclif-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja antamiseen saattaa johtaa

proteiinimaisten ainesosien muodostumiseen. Anna Naveruclif infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 µm:n suodatinta, jotta vältät tällaisten ainesosien antamisen. 15 µm suodattimen käyttäminen poistaa nämä ainesosat, mutta ei muuta käyttökuntoon saatetun valmisteen fysikaalisia tai kemiallisia ominaisuuksia.

Jos suodattimen huokoskoko on alle 15 µm, suodatin saattaa tukkeutua.

Naveruclif-valmisteen valmistukseen tai antamiseen ei tarvita välttämättä erityistä DEHP:tä sisältämätöntä astiaa tai annosteluvälineitä.

Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Säilyvyys

Avaamattomat Naveruclif-injektiopullot säilyvät pakkaukseen merkittyyn päivämäärään saakka, kun injektiopullot suojataan valolta säilyttämällä niitä ulkopakkauksessa. Pakastimessa tai jääkaapissa säilyttäminen eivät vaikuta haitallisesti valmisteen säilyvyyteen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys injektiopullossa:

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa säilytettynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys infuusionestepussissa:

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna ja sen jälkeen neljä tuntia 25 °C:n lämpötilassa valolta suojaamattomana.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi käyttökuntoon saattamisen ja infuusiopussien täytön jälkeen, ellei käyttökuntoon saattamista ja infuusiopussien täyttöä ole tehty siten, ettei mikrobikontaminaation vaaraa ole.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa neljän tunnin ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.