

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Naveruclif 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela (paclitaxel) ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai (pulveris infūzijām).

Sagatavotajai dispersijai pH ir 6-7,5 un osmolalitāte ir apmēram 300-380 mOsm/kg.

Balts vai dzeltens liofilizēts pulveris vai masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Naveruclif monoterapija ir paredzēta metastātiska krūts vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem metastātiskās slimības pirmās izvēles terapija ir bijusi neveiksmīga un kuriem standarta, antraciklīnu saturoša terapija nav piemērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Naveruclif kombinācijā ar gemcitabīnu ir paredzēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu.

Naveruclif kombinācijā ar karboplatīnu ir paredzēts nesīkšūnu plaušu vēža pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem, kuri nav potenciāli radikālas ķirurģiskas un/vai staru terapijas kandidāti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Naveruclif jāievada tikai kvalificēta onkologa uzraudzībā nodaļās, kas ir specializējušās citotoksisko līdzekļu ievadīšanā. To nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

Devas

Krūts vēzis

Ieteicamā Naveruclif deva ir 260 mg/m², ievadot intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām.

Devas pielāgošana krūts vēža ārstēšanas laikā

Pacientiem, kuriem Naveruclif terapijas laikā novērota smagi izteikta neitropēnija (neitrofilo leikocītu skaits <500 šūnas/mm³ nedēļu vai ilgāk) vai smaga sensorā neiropātija, deva nākamajos terapijasursos jāsamazina līdz 220 mg/m². Ja atkārtoti vērojama smaga neitropēnija vai smaga sensora neiropātija, atkārtoti jāsamazina deva līdz 180 mg/m². Naveruclif nedrīkst ievadīt, kamēr neitrofilo leikocītu skaits nav sasniedzis >1 500 šūnas/mm³. 3. pakāpes sensoras neiropātijas gadījumā pārtrauciet ārstēšanu, līdz sasniegta 1. vai 2. pakāpe, un samaziniet devu visos nākamajosursos.

Aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma

Naveruclif ieteicamā deva kombinācijā ar gemcitabīnu ir 125 mg/m², ko ievada intravenozi 30 minūtēs katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Vienlaikus lietotā gemcitabīna ieteicamā deva ir

1 000 mg/m², ko tūlīt pēc Naveruclif ievadīšanas ievada intravenozi 30 minūtēs katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Devas pielāgošana aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanas laikā

1. tabula. Devas līmeņa pazemināšana pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Devas līmenis	Naveruclif deva (mg/m ²)	Gemcitabīna deva (mg/m ²)
Pilna deva	125	1 000
1. devas līmeņa pazemināšana	100	800
2. devas līmeņa pazemināšana	75	600
Ja nepieciešama devas papildu samazināšana	Pārtraukt ārstēšanu	Pārtraukt ārstēšanu

2. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un/vai trombocitopēnijas gadījumā cikla sākumā vai cikla laikā pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Cikla diena	ANS skaits (šūnas/mm ³)		Trombocītu skaits (šūnas/mm ³)	Naveruclif deva	Gemcitabīna deva
1. diena	<1 500	VAI	<100 000	Atlikt devu ievadīšanu, līdz skaits atjaunojas	
8. diena	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Devas samazināt par 1 devas līmeni	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas ievadītas, tās nepielāgojot:					
15. diena	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Lietot 8. dienas devas līmeni un tad WBC augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 8. dienas devām	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas samazinātas:					
15. diena	≥1 000	UN	≥75 000	Atgriezties pie 1. dienas devu līmeņiem un tad lietot WBC augšanas faktorus VAI Lietot tādas pašas devas kā 8. dienā	
	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Lietot 8. dienas devu līmeņus un tad WBC augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 8. dienas devām	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas netika ievadītas:					
15. diena	≥1 000	UN	≥75 000	Atgriezties pie 1. dienas devu līmeņiem un tad lietot WBC augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 1. dienas devām	
	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Samazināt par 1 devas līmeni un tad lietot WBC augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 2 devas līmeņiem no 1. dienas devām	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	

Saīsinājumi: ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC = Absolute Neutrophil Count); WBC = leukocīti

(WBC = white blood cell).

3. tabula. Devas pielāgošana citu blakusparādību gadījumā pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Blakusparādība (BP)	Naveruclif deva	Gemcitabīna deva
Febrilā neitropēnija: 3. vai 4. pakāpe	Devas neievadīt, līdz pāriet drudzis un ANS ≥ 1 500; atsākt ievadīšanu nākamajā zemākajā devas līmenī ^a	
Perifēriskā neiropātija: 3. vai 4. pakāpe	Devu neievadīt, līdz uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei; atsākt ievadīšanu nākamajā zemākajā devas līmenī ^a	Lietot tādu pašu devu
Ādas toksicitāte: 2. vai 3. pakāpe	Samazināt līdz nākamam zemākajam devas līmenim ^a ; ārstēšanu pārtraukt, ja BP saglabājas	
Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte: 3. pakāpes mukozīts vai caureja	Devas neievadīt, līdz uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei; atsākt ievadīšanu nākamajā zemākajā devas līmenī ^a	

a. Devas līmeņu pazemināšanu skatīt 1. tabulā.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Ieteicamā Naveruclif deva ir 100 mg/m², ko intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs ievada katrā 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā. Ieteicamā karboplatīna deva ir AUC = 6 mg•min/ml katrā 21 dienas cikla 1. dienā, sākot uzreiz pēc Naveruclif ievadīšanas pabeigšanas.

Devas pielāgošana nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanas laikā

Cikla 1. dienā Naveruclif nedrīkst ievadīt līdz brīdim, kad absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir ≥ 1500 šūnas/mm³ un trombocītu skaits ir ≥ 100 000 šūnas/mm³. Katrā nākamajā Naveruclif nedēļas devas saņemšanas reizē pacientu ANS jābūt ≥ 500 šūnas/mm³ un trombocītu skaitam > 50 000 šūnas/mm³, vai arī devas ievadīšana jāatliek līdz brīdim, kad šūnu skaits atjaunojies. Kad šūnu skaits atjaunojies, nākamajā nedēļā dozēšanu atsāk atbilstoši 4. tabulā norādītajiem kritērijiem. Nākamo devu samazina tikai tad, ja sasniegti 4. tabulā norādītie kritēriji.

4. tabula. Devu samazināšana hematoloģisku toksicitāšu gadījumā pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi

Hematoloģiska toksicitāte	Sastopamība	Naveruclif deva (mg/m ²) ¹	Karboplatīna deva (AUC mg•min/ml) ¹
Vizemākais ANS < 500 /mm ³ ar neitropēnisku drudzi > 38 °C VAI Nākamā cikla atlikšana pastāvīgas neitropēnijas dēļ ² (vizemākais ANS < 1500 /mm ³) VAI Vizemākais ANS < 500 /mm ³ > 1 nedēļu	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	50	3,0
	Trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	
Vizemākais trombocītu skaits < 50 000/mm ³	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	Pārtraukt ārstēšanu	

¹ 21 dienas cikla 1. dienā vienlaikus samaziniet Naveruclif un karboplatīna devu. 21 dienas cikla 8. vai 15. dienā samaziniet Naveruclif devu; nākamajā ciklā samaziniet karboplatīna devu.

² Ne vairāk kā 7 dienas pēc ieplānotā nākamā cikla 1. dienas devas.

2. vai 3. pakāpes ādas toksicitātes, 3. pakāpes caurejas vai 3. pakāpes mukozīta gadījumā ārstēšanu pārtrauc, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, tad ārstēšanu atsāk saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā. ≥ 3 . pakāpes perifēriskās neiropātijas gadījumā ārstēšanu pārtrauc līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei.

Ārstēšanu var atsākt ar nākamā zemākā līmeņa devu sekojošajos ciklos saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā. Jebkuras citas 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā ārstēšanu pārtrauc, līdz toksicitāte uzlabojas līdz ≤ 2. pakāpei, tad ārstēšanu atsāk saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā.

5. tabula. Devu samazināšana nehematoloģisku toksicitāšu gadījumā pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi

Nehematoloģiska toksicitāte	Sastopamība	Naveruclif deva (mg/m ²) ¹	Karboplatīna deva (AUC mg·min/ml) ¹
2. vai 3. pakāpes ādas toksicitāte	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	50	3,0
3. pakāpes caureja 3. pakāpes mukozīts ≥ 3. pakāpes perifēriska neiropātija Jebkura cita 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	
4. pakāpes ādas toksicitāte, caureja vai mukozīts	Pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	

¹ 21 dienas cikla 1. dienā vienlaikus samaziniet Naveruclif un karboplatīna devu. 21 dienas cikla 8. vai 15. dienā samaziniet Naveruclif devu; nākamajā ciklā samaziniet karboplatīna devu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no >1 līdz ≤1,5 x NAR (normas augšējā robeža) un aspartātaminotransferāze [ASAT] ≤10 x NAR) neatkarīgi no indikācijas devu pielāgošana nav nepieciešama. Ārstēt ar tādām pašām devām kā pacientus ar normālu aknu darbību.

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi un nesīkšūnu plaušu vēža pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no >1,5 līdz ≤5 x NAR un ASAT ≤10 x NAR) ieteicama devas samazināšana par 20%. Samazināto devu var palielināt līdz tādai devai, kāda paredzēta pacientiem ar normālu aknu darbību, ja pacients ārstēšanu panes vismaz divus ciklus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kuriem ir vidēji smagi līdz smagi aknu darbības traucējumi, dati devu ieteikšanai nav pietiekami (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem kopējais bilirubīns >5 x NAR vai ASAT >10 x NAR, neatkarīgi no indikācijas dati devu ieteikšanai nav pietiekami (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss no ≥30 līdz <90 ml/min) Naveruclif sākuma deva nav jāpielāgo. Dati, lai varētu ieteikt Naveruclif devu pielāgošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (aprēķinātais kreatinīna klīrenss <30 ml/min) nav pietiekami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma nav citu ieteikumu devu papildu samazināšanai, kā vien tie paši, kas visiem pacientiem.

Randomizētajā pētījumā no 229 pacientiem, kas saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā krūts vēža ārstēšanai, 13% bija vismaz 65 gadus veci un <2% bija 75 gadus veci un vecāki. Pacientiem, kuru vecums bija vismaz 65 gadi un kuri saņēma cilvēka

seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, toksiskā iedarbība nebija ievērojami biežāka. Tomēr turpmākā datu analīze par 981 pacientu, kas saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā metastātiska krūts vēža ārstēšanai, no kuriem 15% bija ≥ 65 gadus veci un 2% bija ≥ 75 gadus veci, liecināja, ka ≥ 65 gadus veciem pacientiem epistakses, caurejas, dehidratācijas, noguruma un perifēras tūskas sastopamība bija lielāka.

Randomizētajā pētījumā no 421 pacienta ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kas saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar gemcitabīnu, 41% bija vismaz 65 gadus veci un 10% bija 75 gadus veci un vecāki. Vismaz 75 gadus veciem pacientiem, kas saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas un gemcitabīnu, nopietnu blakusparādību un blakusparādību, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, sastopamība bija lielāka (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas apsvēršanas 75 gadus veci un vecāki pacienti ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu ir rūpīgi jānovērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Randomizētā pētījumā no 514 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, kuri saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar karboplatīnu, 31% bija 65 gadus veci vai vecāki un 3,5% bija 75 gadus veci vai vecāki. Pacientiem, kas bija 65 gadus veci vai vecāki, mielosupresijas gadījumi, perifēriskās neiropātijas gadījumi un artralģija bija biežāk nekā pacientiem, kas bija jaunāki par 65 gadiem. Pieredze par cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/karboplatīna lietošanu pacientiem no 75 gadu vecuma ir ierobežota.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana, izmantojot datus par 125 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, liecina, ka ≥ 65 gadus veciem pacientiem pirmajā terapijas ciklā var vieglāk veidoties neitropēnija.

Pediātriskā populācija

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas nav piemērotas lietošanai pediātriskā populācijā metastātiska krūts vēža vai aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas, vai nesīkšūnu plaušu vēža indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Naveruclif ir paredzēts intravenozai lietošanai. Sagatavoto Naveruclif dispersiju ievada intravenozi, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 μm filtru. Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams izskalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Bērna barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pacienti, kuriem sākotnējais neitrofilo leikocītu skaits ir $< 1\ 500$ šūnas/ mm^3 .

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Naveruclif ir ar albumīnu saistīta paklitaksela nanodaļiņu zāļu forma, kurai var būt ievērojami atšķirīgas farmakoloģiskās īpašības, salīdzinot ar citām paklitakselu saturošām zāļu formām (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). To nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par retām smagas pakāpes paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp ļoti reti anafilaktisko reakciju gadījumiem ar letālu iznākumu. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcija, zāļu ievadīšana

nekavējoties jāpārtrauc, jāuzsāk simptomātiska ārstēšana, un atkārtota paklitaksela lietošana šim pacientam ir aizliegta.

Hematoloģija

Lietojot cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, bieži rodas kaula smadzeņu supresija (galvenokārt neitropēnija). Neitropēnija ir no devas atkarīga un devu ierobežojoša toksicitāte. Naveruclif terapijas laikā bieži jākontrolē asinsaina. Pacienti nedrīkst uzsākt nākamās Naveruclif ārstēšanas kursus, līdz neitrofilo leukocītu skaits nav sasniedzis $>1\ 500$ šūnas/mm³ un trombocītu skaits nav sasniedzis $>100\ 000$ šūnas/mm³ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neiropātija

Lietojot cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, bieži rodas sensora neiropātija, kaut gan smagi simptomi rodas retāk. 1. vai 2. pakāpes sensora neiropātijas gadījumā parasti nav vajadzīga devas samazināšana. Ja Naveruclif lieto monoterapijā un attīstās 3. pakāpes sensora neiropātija, ārstēšana jāpārtrauc, līdz tiek sasniegta 1. vai 2. pakāpe, un turpmāk ieteicams samazināt Naveruclif devu visos nākamajosursos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja Naveruclif lieto kombinācijā ar gemcitabīnu un attīstās vismaz 3. pakāpes perifēriskā neiropātija, neievadīt Naveruclif; turpināt ārstēšanu ar gemcitabīnu tādā pašā devā. Naveruclif ievadīšanu mazākā devā atsākt, kad perifēriskā neiropātija uzlabojusies līdz 0. vai 1. pakāpei (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja kombinētas Naveruclif un karboplatīna lietošanas gadījumā rodas 3. vai augstākas pakāpes perifēriskā neiropātija, ārstēšana jāpārtrauc līdz stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei, kam seko devas samazināšana visos sekojošajos Naveruclif un karboplatīnaursos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sepse

Pacientiem ar neitropēniju vai bez tās, kas saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar gemcitabīnu, ziņotsais sepse rādītājs bija 5%. Aizkuņģa dziedera vēža pamatslimības izraisītas komplikācijas, īpaši žultsvadu nosprostojums vai ievietots žults stents, atzītas par nozīmīgiem veicinošiem faktoriem. Ja pacientam paaugstinās temperatūra (neatkarīgi no neitrofilo leukocītu skaita), sākt ārstēšanu ar plaša spektra antibiotikām. Ja ir febrīlā neitropēnija, jāpārtrauc Naveruclif un gemcitabīna lietošana, līdz pāriet drudzis un ANS $\geq 1\ 500$ šūnas/mm³, tad jāatsāk ārstēšana ar pazeminātu devu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pneimonīts

Pneimonīts radās 1% pacientu, ja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas lietoja monoterapijā, un 4% pacientu, ja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas lietoja kombinācijā ar gemcitabīnu. Rūpīgi novērojiet visus pacientus, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Pēc infekciozā izraisītāja izslēgšanas un pneimonīta diagnozes noteikšanas pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Naveruclif un gemcitabīnu un nekavējoties jāuzsāk piemērota ārstēšana un atbilstoši pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tā kā paklitaksela toksicitāte aknu darbības traucējumu gadījumā pieaug, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Naveruclif jāordinē piesardzīgi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir iespējams paaugstināts toksicitātes risks, īpaši mielosupresijas risks; šādi pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai novērstu izteiktas mielosupresijas veidošanos.

Naveruclif nav ieteicams pacientiem, kuriem kopējais bilirubīns >5 x NAR vai ASAT >10 x NAR. Turklāt Naveruclif nav ieteicams pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedera adenokarcinomu, kuriem ir vidēji smagi un smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns $>1,5$ x NAR un ASAT ≤ 10 x NAR) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kardiotoksicitāte

Ir saņemti atsevišķi ziņojumi par sastrēguma sirds mazspēju un kreisā kambara disfunkciju pacientiem, kas saņem cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas. Lielākā daļa šo pacientu iepriekš ir bijuši pakļauti kardiotoksisku zāļu, piemēram, antraciklīnu, iedarbībai vai arī ir slimojuši ar sirds slimībām. Tāpēc ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, kuri saņem Naveruclif, sekojot, vai neattīstīsies sirds funkcijas traucējumi.

Metastāzes CNS

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu efektivitāte un drošums pacientiem ar metastāzēm centrālajā nervu sistēmā (CNS) nav noteikts. Parasti sistēmiska ķīmijterapija nenodrošina labu CNS metastāžu kontroli.

Kuņģa-zarnu trakta simptomi

Ja pacientiem pēc Naveruclif lietošanas novēro sliktu dūšu, vemšanu un caureju, ārstēšanai var lietot parasti izmantotās zāles pret vemšanu un caureju.

Acu bojājumi

Ir ziņots par cistoīdu makulas tūsku (CMT) pacientiem, kuri ārstēti ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām. Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilna oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar Naveruclif jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

75 gadus veci un vecāki pacienti

75 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav konstatēts cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu un gemcitabīna kombinētās terapijas ieguvums salīdzinājumā ar gemcitabīna monoterapiju. Gados ļoti veciem pacientiem (≥ 75 gadus veciem), kas saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas un gemcitabīnu, nopietnu blakusparādību un blakusparādību, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, ieskaitot hematoloģiskas toksicitātes, perifēro neiropātiju, samazinātu ēstgribu un dehidratāciju, sastopamība bija lielāka. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu rūpīgi jānovērtē viņu Naveruclif kombinācijas ar gemcitabīnu panesības spējas, īpaši ņemot vērā funkcionālo stāvokli, blakusslimības un paaugstinātu infekciju risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Citi

Lai gan ir pieejami ierobežoti dati, pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kuriem CA 19-9 līmenis pirms ārstēšanas uzsākšanas ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām un gemcitabīnu bija normāls, skaidrs ieguvums attiecībā uz kopējās dzīvildzes pagarināšanos nav pierādīts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Erlotinibu nedrīkst lietot vienlaikus ar Naveruclif plus gemcitabīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paklitaksela metabolismu daļēji katalizē citohroma P450 izoenzīmi CYP2C8 un CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc, tā kā nav farmakokinētiska zāļu–zāļu mijiedarbības pētījuma, jāievēro piesardzība, lietojot paklitakselu vienlaikus ar zālēm, kas ir vai nu CYP2C8, vai CYP3A4 inhibitori (piemēram, ketokonazols un citi imidazola grupas pretsēnīšu līdzekļi, eritromicīns, fluoksetīns,

gemfibrozils, klopidoģrels, cimetidīns, ritonavīrs, sahinavīrs, indinavīrs un nelfinavīrs), jo paklitaksela iedarbības dēļ var paaugstināties paklitaksela toksicitāte. Nav ieteicama paklitaksela lietošana vienlaikus ar zālēm, kas ir vai nu CYP2C8, vai CYP3A4 induktori (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns, efavirens, nevirapīns), jo zemākas paklitaksela iedarbības dēļ var pasliktināties efektivitāte.

Paklitakselam un gemcitabīnam nav kopīgu metabolisko ceļu. Paklitaksela klīrensu galvenokārt nosaka CYP2C8 un CYP3A4 mediēts metabolisms, kam seko izdalīšanās ar žulti, bet gemcitabīnu inaktivē citidīna deamināze, kam seko izdalīšanās ar urīnu. Naveruclif un gemcitabīna farmakokinētiskā mijiedarbība cilvēkiem nav vērtēta.

Pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi tika veikts farmakokinētikas pētījums ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām un karboplatīnu. Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu un karboplatīna mijiedarbības nebija.

Naveruclif ir paredzēts monoterapijā krūts vēža ārstēšanai, kombinācijā ar gemcitabīnu – aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai vai kombinācijā ar karboplatīnu – nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Naveruclif nedrīkst lietot kopā ar citiem pretvēža preparātiem.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc ārstēšanas ar Naveruclif jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuri saņem Naveruclif, ir ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc tās.

Grūtniecība

Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par paklitaksela lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā. Paklitaksels, ja to lieto grūtniecības laikā, iespējams, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Naveruclif ir jāveic grūtniecības tests. Naveruclif nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto efektīvu kontracepciju, ja vien mātes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar paklitakselu.

Barošana ar krūti

Paklitaksels un/vai tā metabolīti izdalījās laktējošu žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai paklitaksels izdalās cilvēka pienā. Tā kā pastāv nopietnu blakusparādību risks ar krūti barotiem zīdaiņiem, Naveruclif ir kontrindicēts krūts barošanas laikā. Paklitaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas izraisīja neauglību žurku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem, var būt nevēlama ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti. Vīriešu dzimuma pacientiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas konservāciju, jo pēc Naveruclif terapijas iespējama neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Paklitaksels maz ietekmē vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Paklitaksels var izraisīt tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums (ļoti bieži) un reibonis (bieži), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja izjūt nogurumu vai reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās klīniski nozīmīgās ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu lietošanu saistītās blakusparādības bija neitropēnija, perifēriskā neiropātija, artralģija/mialģija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

6. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu monoterapiju jebkādā devā un jebkuras indikācijas gadījumā (N = 789), cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar gemcitabīnu aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas gadījumā no III fāzes klīniskā pētījuma (N = 421), cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar karboplatīnu nesīksūnu plaušu vēža gadījumā no III fāzes klīniskā pētījuma (N = 514) un no pēcreģistrācijas lietošanas.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
Infekcijas un infestācijas			
<i>Bieži:</i>	Infekcija, urīnceļu infekcija, folikulīts, augšējo elpceļu infekcija, kandidoze, sinusīts	Sepse, pneimonija, mutes kandidoze	Pneimonija, bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija
<i>Retāk:</i>	Sepse ¹ , neitropēniska sepse ¹ , pneimonija, mutes kandidoze, nazofaringīts, celulīts, herpes simplex, vīrusu infekcija, herpes zoster, sēnīšu infekcija, ar katetru saistīta infekcija, infekcija injekcijas vietā		Sepse, mutes kandidoze
Labdabīgi, laundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			
<i>Retāk:</i>	Audzēja nekroze, metastātiskas sāpes		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, limfopēnija	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija	Neitropēnija ³ , trombocitopēnija ³ , anēmija ³ , leukopēnija ³
<i>Bieži:</i>	Febrīlā neitropēnija	Pancitopēnija	Febrīlā neitropēnija, limfopēnija

<i>Retāk:</i>		Trombotiskā trombotocitopēniskā purpura	Pancitopēnija
<i>Reti:</i>	Pancitopēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			
<i>Retāk:</i>	Hipersensitivitāte		Zāļu hipersensitivitāte, hipersensitivitāte
<i>Reti:</i>	Smagas pakāpes hipersensitivitāte ¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Anoreksija	Dehidratācija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija	Samazināta ēstgriba
<i>Bieži:</i>	Dehidratācija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija		Dehidratācija
<i>Retāk:</i>	Hipofosfatēmija, šķidruma aizture, hipoalbuminēmija, polidipsija, hiperglikēmija, hipokalcēmija, hipoglikēmija, hiponatriēmija		
<i>Nav zināmi:</i>	Audzēja sabrukšanas sindroms ¹		
Psihiskie traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>		Depresija, bezmiegs	
<i>Bieži:</i>	Depresija, bezmiegs, satraukums	Satraukums	
<i>Retāk:</i>	Nemiers		Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Perifēriskā neiropātija, neiropātija, hipoestēzija, parestēzija	Perifēriskā neiropātija, reibonis, galvassāpes, disgeizija	Perifēriskā neiropātija
<i>Bieži:</i>	Perifēriskā sensoriska neiropātija, reibonis, perifēriskā motoriskā neiropātija, ataksija, galvassāpes, sensori traucējumi, miegainība, disgeizija		Reibonis, galvassāpes, disgeizija
<i>Retāk:</i>	Polineuropātija, arefleksija, sinkope, posturāls reibonis, diskīnēzija, hiporefleksija, neiralģija, neiropātiskas sāpes, trīce, jušanas sajūtu zudums	VII nerva paralīze	
<i>Nav zināmi:</i>	Multiplas kraniālo nervu palsijas ¹		
Acu bojājumi			
<i>Bieži:</i>	Neskaidra redze, pastiprināta asarošana, sausā acs, keratoconjunctivitis sicca, madaroze	Pastiprināta asarošana	Neskaidra redze
<i>Retāk:</i>	Samazināts redzes asums, redzes traucējumi, acs kairinājums, sāpes acī, konjunktivīts, vizuāli	Cistoīda makulas tūska	

	traucējumi, niezoša sajūta acī, keratīts		
<i>Reti:</i>	Cistoīda makulas tūska ¹		
Ausu un labirinta bojājumi			
<i>Bieži:</i>	Vertigo		
<i>Reti:</i>	Tinnīts (troksnis ausīs), sāpes ausī		
Sirds funkcijas traucējumi			
<i>Bieži:</i>	Aritmija, tahikardija, supraventrikulāra tahikardija	Sastrēguma sirds mazspēja, tahikardija	
<i>Reti:</i>	Sirdsdarbības apstāšanās, sastrēguma sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, atrioventrikulāra blokāde ¹ , bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>	Hipertensija, limfātiskā tūska, pietvīkums, karstuma viļņi	Hipotensija, hipertensija	Hipotensija, hipertensija
<i>Retāk:</i>	Hipotensija, ortostatiska hipotensija, perifērisks aukstums	Pietvīkums	Pietvīkums
<i>Reti:</i>	Tromboze		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
<i>Ļoti bieži:</i>		Aizdusa, epistakse (deguna asiņošana), klepus	Aizdusa
<i>Bieži:</i>	Intersticiāls pneimonīts ² , aizdusa, epistakse (deguna asiņošana), faringolaringeālas sāpes, klepus, rinīts, rinoreja	Pneimonīts, aizlikts deguns	Hemoptīze, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk:</i>	plaušu embolija, plaušu trombembolija, izsvīdums pleirā, aizdusa pēc slodzes, deguna blakusdobumu sastrēgums, pavājināti elpošanas trokšņi, produktīvs klepus, alerģisks rinīts, aizsmakums, aizlikts deguns, deguna gļotādas sausums, sēkšana	Sausa rīkle, deguna gļotādas sausums	Pneimonīts
<i>Nav zināmi:</i>	Balss saišu parēze ¹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, stomatīts	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums
<i>Bieži:</i>	Gastroezofageālā atviļņa slimība, dispepsija, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, sāpes vēdera augšdaļā, mutes dobuma hipoestēzija	Zarnu nosprostošanās, kolīts, stomatīts, sausa mute	stomatīts, dispepsija, disfāģija, sāpes vēderā
<i>Retāk:</i>	Asiņošana no taisnās zarnas, disfāģija, flatulence, glosodīnija, sausa mute, sāpīgas smaganas, šķidri izkārnījumi, ezofagīts,		

	sāpes vēdera lejasdaļā, izčūlojumi mutē, mutes dobuma sāpes		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>		Holangīts	Hiperbilirubinēmija
<i>Retāk:</i>	Hepatomegālija		
Ādas un zemādas audu bojājumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Alopēcija, izsitumi	Alopēcija, izsitumi	Alopēcija, izsitumi
<i>Bieži:</i>	Nieze, sausa āda, nagu bojājumi, eritēma, nagu pigmentācija/krāsas izmaiņas, ādas hiperpigmentācija, oniholīze, nagu izmaiņas	Nieze, sausa āda, nagu bojājumi	Nieze, nagu bojājumi
<i>Retāk:</i>	Fotosensitivitāte, nātrene, ādas sāpīgums, ģeneralizēta nieze, niezoši izsitumi, ādas bojājumi, pigmentācijas traucējumi, hiperhidroze, onihomadēze, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, dermatīts, nakts svīšana, makulopapulozi izsitumi, vitiligo, hipotrihoze, naga gultnes sāpīgums, nagu diskomforts, makulāri izsitumi, papulozi izsitumi, ādas bojājumi, sejas tūska		Ādas eksfoliācija, alergisks dermatīts, nātrene
<i>Ļoti reti:</i>	Stīvensa–Džonsona sindroms ¹ , toksiska epidermas nekrolīze ¹		
<i>Nav zināmi:</i>	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms ^{1, 4} , sklerodermija ¹		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Artralģija, mialģija	Artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs	Artralģija, mialģija
<i>Bieži:</i>	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, muskuļu krampji, locekļu sāpes	Muskuļu vājums, kaulu sāpes	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes
<i>Retāk:</i>	Sāpes krūškurvja sienā, muskuļu vājums, sāpes kaklā, sāpes cirkšņos, muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu sāpes, sāpes sānos, diskomforta sajūta locekļos, muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>		Akūta nieru mazspēja	
<i>Retāk:</i>	Hematūrija, dizūrija, polakiūrija, niktūrija, poliūrija, urīna nesaturēšana	Hemolītiski urēmiskais sindroms	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			
<i>Retāk:</i>	Sāpes krūtīs		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
<i>Ļoti bieži:</i>	Nogurums, astēnija, pireksija	Nogurums, astēnija, pireksija, perifēriska tūska, drebuļi	Nogurums, astēnija, perifēriska tūska

<i>Bieži:</i>	Nespēks, letarģija, vājums, perifēriskā tūska, gļotādas iekaisums, sāpes, drebuļi, tūska, samazinātas funkcionālās spējas, sāpes krūtīs, gripai līdzīgi simptomi, hiperpireksija	Reakcija infūzijas vietā	Pireksija, sāpes krūtīs
<i>Retāk:</i>	Diskomforts krūtīs, gaitas traucējumi, pietūkums, reakcija injekcijas vietā		Gļotādu iekaisums, ekstravazācija infūzijas vietā, iekaisums infūzijas vietā, izsitumi infūzijas vietā
<i>Reti:</i>	Ekstravazācija		
Izmeklējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>		Svara samazināšanās, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	
<i>Bieži:</i>	Svara samazināšanās, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, samazināts hematokrīts, samazināts eritrocītu skaits, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, paaugstināts gammaglutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Samazināts svars, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
<i>Retāk:</i>	Paaugstināts asinsspiediens, svāra pieaugums, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts fosfora līmenis asinīs, pazemināts kālija līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
<i>Retāk:</i>	Kontūzija		
<i>Reti:</i>	Radiācijas izraisīts fenomens, starojuma izraisīts pneimonīts		

¹ Saskaņā ar ziņojumiem cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

² Pneimonīta sastopamības biežums aprēķināts, pamatojoties uz apkopotajiem datiem par 1 310 pacientiem, kas klīniskos pētījumos saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā krūts vēža un citu indikāciju gadījumā.

³ Pamatojoties uz laboratoriskiem novērtējumiem: maksimālā mielosupresijas pakāpe (ārstētajā populācijā).

⁴ Dažiem pacientiem, kuri iepriekš lietojuši kapecitabīnu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Šajā apakšpunktā norādītas visbiežāk sastopamās un klīniski nozīmīgākās blakusparādības, kas saistītas ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu injekciju.

Nevēlamās blakusparādības tika izvērtētas 229 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, kurus ārstēja ar

cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām 260 mg/m² reizi trīs nedēļās III fāzes pivotālajā klīniskā pētījumā (cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā).

Blakusparādības novērtēja 421 pacientam ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi, ko ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām kombinācijā ar gemcitabīnu (cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas 125 mg/m² kombinācijā ar gemcitabīnu 1 000 mg/m², ko lietoja katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā) un 402 pacientiem, ko ārstēja ar gemcitabīnu monoterapijā; ārstētie pacienti saņēma pirmās izvēles sistēmisku terapiju metastātiskas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai (cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas /gemcitabīns).

Ziņots arī par nevēlamām blakusparādībām, kas tika novērtētas 514 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, ko ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām kombinācijā ar karboplatīnu (100 mg / m² cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas ievadītas katra 21 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā kopā ar karboplatīnu, kas ievadīts katra cikla 1. dienā) III fāzes randomizētā, kontrolētā klīniskajā pētījumā (cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas /karboplatīns). Pacientu ziņotā toksānu toksicitāte tika novērtēta, izmantojot Vēža terapijas funkcionālā novērtējuma – taksāna (Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – Taxane) anketas 4 apakšskalas. Izmantojot atkārtoto mērījumu analīzi, 3 apakšskalas (perifēriskā neiropātija, sāpes rokās/pēdās un dzirde) no 4 apakšskalam liecināja par labu cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām un karboplatīnam (p ≤ 0,002). Citā apakšskalā (tūska) atšķirības ārstēšanas grupu rādītājos nebija.

Infekcijas un infestācijas

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas /gemcitabīns

Pētījumā aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu pacientiem ar neitropēniju vai bez tās, kuri saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar gemcitabīnu, ziņotais sepse rādītājs bija 5%. No 22 sepse gadījumiem, par kuriem ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām kombinācijā ar gemcitabīnu, 5 gadījumi bija ar letālu iznākumu. Aizkuņģa dziedzera vēža pamatslimības izraisītas komplikācijas, īpaši žultsvadu nosprostošanās vai ievietots žultsvadu stents, atzītas par nozīmīgiem veicinošiem faktoriem. Ja pacientam paaugstinās temperatūra (neatkarīgi no neitrofilo leikocītu skaita), jāsāk ārstēšana ar plaša spektra antibiotikām. Ja ir febrīlā neitropēnija, jāpārtrauc Naveruclif un gemcitabīna lietošana, līdz pāriet drudzis un ANS ≥1 500 šūnas/mm³, tad jāatsāk ārstēšana ar pazeminātu devu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi neitropēnija bija svarīgākā novērotā hematoloģiskā toksicitāte (ziņota 79% pacientu), kas bija atgriezeniska īsā laikā un atkarīga no devas; leukopēnija tika ziņota 71% pacientu. 4. pakāpes neitropēniju (<500 šūnas/mm³) novēroja 9% pacientu, kurus ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām. Febrilā neitropēnija radās četriem pacientiem, kuri lietoja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas. Anēmiju (Hb <10 g/dl) novēroja 46% pacientu, kas lietoja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, un trijos gadījumos tā bija smaga (Hb <8 g/dl). Limfopēniju novēroja 45% pacientu.

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas /gemcitabīns

7. tabulā norādīts laboratorijā konstatētu patoloģisku hematoloģisko rādītāju sastopamības biežums no smaguma pakāpe pacientiem, kas ārstēti ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām kombinācijā ar gemcitabīnu vai ar gemcitabīnu.

7. tabula. Laboratorijā konstatētie patoloģiskie hematoloģiskie rādītāji aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas pētījumā

	Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas (125 mg/m ²)/gemcitabīns		Gemcitabīns	
	1.–4. pakāpe (%)	3.–4. pakāpe (%)	1.–4. pakāpe (%)	3.–4. pakāpe (%)

Anēmija ^{a,b}	97	13	96	12
Neitropēnija ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopēnija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pacienti, kas novērtēti ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu /gemcītābīnu ārstētā grupā.

^b 388 pacienti, kas novērtēti ar gemcītābīnu ārstētā grupā.

^c 404 pacienti, kas novērtēti ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu /gemcītābīnu ārstētā grupā.

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas /karboplatīns

Par anēmiju un trombocitopēniju biežāk ziņoja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu un karboplatīna grupā nekā Taxol un karboplatīna grupā (attiecīgi 54%, salīdzinot ar 28% un 45%, salīdzinot ar 27%).

Nervu sistēmas traucējumi

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Kopumā pacientiem, kuri saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, neirotoksicitātes biežums un smagums bija atkarīgs no devas. Perifērisko neiropātiju (galvenokārt 1. vai 2. pakāpes sensorisko neiropātiju) novēroja 68% pacientu, kuri saņēma cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, savukārt 10% novēroja 3. pakāpes neiropātiju, bet 4. pakāpes gadījumu nebija.

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas /gemcītābīns

Pacientiem, ko ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām kombinācijā ar gemcītābīnu, mediānais laiks līdz 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas pirmajai epizodei bija 140 dienas. Mediānais laiks līdz uzlabojumam par vismaz 1 pakāpi bija 21 diena, un mediānais laiks līdz uzlabojumam no 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas uz 0. vai 1. pakāpi bija 29 dienas. No pacientiem, kuriem ārstēšanu pārtrauca perifēriskās neiropātijas dēļ, 44% (31/70 pacientiem) varēja atsākt cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu lietošanu samazinātā devā. Nevienam pacientam, ko ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām kombinācijā ar gemcītābīnu, nebija 4. pakāpes perifēriskās neiropātijas.

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas /karboplatīns

Pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, kurus ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām un karboplatīnu, mediānais laiks līdz pirmajai 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas izpausmei, kas saistīta ar ārstēšanu, bija 121 diena, un mediānais laiks no 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas, kas saistīta ar ārstēšanu, līdz uzlabojumam 1. pakāpes līmenī bija 38 dienas. Nevienam pacientam, ko ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām un karboplatīnu, nebija 4. pakāpes perifēriskās neiropātijas.

Acu bojājumi

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā ārstēšanas laikā ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām ir bijuši reti ziņojumi par redzes asuma pasliktināšanos, ko izraisījusi cistoīda makulas tūska (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas /gemcītābīns

Lietojot cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar gemcītābīnu, ziņotais pneimonīta rādītājs bija 4%. No 17 ziņotajiem pneimonīta gadījumiem pacientiem, ko ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām kombinācijā ar gemcītābīnu, 2 gadījumos iznākums bija letāls. Rūpīgi novērojiet pacientus, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Pēc infekciozā izraisītāja izslēgšanas un pneimonīta diagnozes noteikšanas pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Naveruclif un gemcītābīnu un nekavējoties jāuzsāk piemērota ārstēšana un atbilstoši pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā – metastātisks krūts vēzis
Slikta dūša radās 29% pacientu, un caureja - 25% pacientu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā – metastātisks krūts vēzis
Alopēciju novēroja > 80% pacientu, kurus ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām. Vairākums alopēcijas gadījumu radās nepilnu mēnesi pēc cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu lietošanas uzsākšanas. Lielākai daļai pacientu, kuriem ir alopēcija, paredzama izteikta ($\geq 50\%$) matu izkrišana.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā – metastātisks krūts vēzis
Artralģija radās 32% pacientu, kuri lietoja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, un 6% gadījumu tā bija smaga. Mialģija radās 24% pacientu, kuri lietoja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, un 7% gadījumu tā bija smaga. Simptomi parasti bija pārejoši, parasti parādījās trīs dienas pēc cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu ievadīšanas un izzuda nedēļas laikā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas monoterapijā – metastātisks krūts vēzis
Astēnija/nogurums tika ziņots 40% pacientu.

Pediatriskā populācija

Pētījumā piedalījās 106 pacienti, no kuriem 104 bija pediatriki vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Katram pacientam novēroja vismaz vienu nevēlamu blakusparādību. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, anēmija, leukopēnija un pireksija. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja vairāk nekā 2 pacientiem, bija pireksija, muguras sāpes, perifērā tūska un vemšana. Ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām ārstēto pediatriko pacientu ierobežotajā skaitā netika identificēti jauni drošuma signāli, un drošuma profils bija līdzīgs pieaugušo populācijā novērotajam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Antidots paklitaksela pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro. Ārstēšana jāvērs pret nozīmīgākajām paredzamām toksicitātēm, kas ir kaula smadzeņu supresija, mukozīts un perifēra neiropātija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabas produkti, taksāni, ATĶ kods: L01CD01

Darbības mehānisms

Paklitaksels ir antimikrotubulu līdzeklis, kas veicina mikrotubulu veidošanos no tubulīna dimēriem un stabilizē mikrotubulus, aizkavējot depolimerizāciju. Šī stabilitāte rada mikrotubulu tīkla normālās dinamiskās reorganizācijas kavēšanu, kas nepieciešama vitālai interfāzei un mitotiskām šūnas funkcijām. Turklāt paklitaksels inducē mikrotubulu patoloģisku izkārtojumu jeb „kūlīšus” visā šūnas dzīves cikla laikā un dažādus mikrotubulu kopojumus mitozes laikā.

Naveruclif satur apmēram 180 nm lielas cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, kurās paklitaksels ir nekristāliskā, amorfā formā. Pēc intravenozas ievadīšanas nanodaļiņas ātri disociējas apmēram 10 nm lielos šķīstošos, ar albumīnu saistītos paklitaksela kompleksos. Ir zināms, ka albumīns veicina plazmas sastāvdaļu endoteliālo kaveolu transcitozi, un *in vitro* pētījumos tika konstatēts, ka albumīna klātbūtne uzlabo paklitaksela transportu cauri endotēlijai šūnām. Pastāv hipotēze, ka transendoteliālais kaveolu transports notiek ar gp-60 albumīna receptora starpniecību un ka notiek paklitaksela pastiprināta akumulācija audzēja apvidū, ko veicina albumīnu-saistošais proteīns (sekretētais skābes proteīns ar lielu cisteīna daudzumu (SPARC)).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts vēzis

Ir pieejami dati, kas savākti divos vienas grupas atklātos pētījumos par 106 pacientiem, un dati par 454 pacientiem, kuri piedalījās randomizētā III fāzes salīdzinošā pētījumā, lai noskaidrotu sīkāku informāciju par cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu lietošanu pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Šī informācija ir norādīta turpmāk.

Vienas grupas atklātie pētījumi

Vienā no pētījumiem 43 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas tika ievadītas 30 minūšu ilgas infūzijas veidā, lietojot devu 175 mg/m². Otrā pētījumā izmantotā deva bija 300 mg/m² 30 minūšu ilgas infūzijas veidā 63 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Pacientiem netika pielietota premedikācija ar steroīdiem vai ielānota ārstēšana ar G-CSF. Ārstēšanas kursi notika ar 3 nedēļu intervālu. Kopējā pacientu atbildes reakcija bija atbilstoši 39,5% (95% TI: 24,9%–54,2%) un 47,6% (95% TI: 35,3–60,0%). Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija 5,3 mēneši (175 mg/m²; 95% TI: 4,6–6,2 mēneši) un 6,1 mēneši (300 mg/m²; 95% TI: 4,2–9,8 mēneši).

Randomizēts salīdzinošais pētījums

Šajā daudzcentru pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku krūts vēzi, kuri ik pēc 3 nedēļām saņēma paklitakselu monoterapijā vai nu kā paklitakselu uz šķīdinātāja bāzes 175 mg/m² devā 3 stundu ilgas infūzijas veidā ar premedikāciju, lai novērstu paaugstinātas jutības reakciju (N = 225), vai arī kā cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas 260 mg/m² devā 30 minūšu ilgas infūzijas veidā bez premedikācijas (N = 229).

Sešdesmit četriem procentiem pacientu pētījuma sākumā bija samazinātas funkcionālās spējas (ECOG 1 vai 2); 79% bija viscerālas metastāzes; un 76% metastāzes bija > nekā 3 vietās. Četrpadsmit procenti pacientu iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju; 27% bija saņēmuši ķīmijterapiju tikai adjuvantas terapijas shēmā, 40% saņēma tikai metastāžu ārstēšanai un 19% saņēma gan metastāžu ārstēšanai, gan kā adjuvantas terapijas shēmu. Piecdesmit deviņi procenti saņēma pētījuma zāles kā otrās vai tālākas izvēles terapiju. Septiņdesmit septiņi procenti no pacientiem iepriekš ir saņēmuši antraciklīnus.

Turpmāk norādīti vispārējās atbildes reakcijas un laika līdz slimības progresēšanai rezultāti, kā arī dzīvildzes bez slimības progresēšanas un dzīvildzes pacientiem, kas ir saņēmuši > 1 izvēles terapiju, rezultāti.

8. tabula. Pētnieka novērtētie vispārējās atbildes reakcijas, mediānā laika līdz slimības progresēšanai un dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti

Efektivitātes rādītājs	Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas (260 mg/m ²)	Paklitaksels uz šķīdinātāja bāzes (175 mg/m ²)	p vērtība
<i>Atbildes reakcijas rādītājs [95% TI] (%)</i>			
>1. izvēles terapija	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Dzīvildze [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Šie dati pamatojas uz klīniskā pētījuma ziņojumu: CA012-0 pielikums, kas datēts kā galīgā versija (2005. gada 23. marts).

^a Hī kvadrāta tests.

^b Log-rank novērtējuma tests.

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu drošums tika izvērtēts divsimt divdesmit deviņiem pacientiem randomizētā kontrolētā klīniskā pētījumā. Paklitaksela neirotoksicitāte tika izvērtēta, novērojot uzlabošanos par vienu pakāpi pacientiem, kuriem jebkurā terapijas laikā bija 3. pakāpes perifēriskā neiropātija. Perifēriskās neiropātijas dabiskā izzušanas gaita līdz sākotnējam līmenim netika izvērtēta un joprojām nav zināma sakarā ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu kumulatīvo toksicitāti pēc >6 ārstēšanas kursiem.

Aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma

Daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts pētījums tika veikts, iesaistot 861 pacientu, lai salīdzinātu terapiju ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām/gemcitabīnu un monoterapiju ar gemcitabīnu kā pirmās izvēles terapiju pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu. Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas devā 125 mg/m² pacientiem (N = 431) ievadīja intravenozas infūzijas veidā 30–40 minūtēs katrā 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā, tad intravenozas infūzijas veidā 30–40 minūtēs ievadīja gemcitabīnu devā 1 000 mg/m². Terapijas salīdzināšanas grupā pacienti (N = 430) saņēma gemcitabīna monoterapiju saskaņā ar ieteicamo devu un shēmu. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad toksicitāte kļuva nepieņemama. No 431 pacienta ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kas tika randomizēti, lai saņemtu cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar gemcitabīnu, lielākā daļa (93%) bija baltās rases, 4% – melnās rases un 2% – aziāti. 16% pacientu funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska (KVS –Karnofsky Performance Status) skalas bija 100; 42% KVS bija 90; 35% KVS bija 80; 7% KVS bija 70 un <1% pacientu KVS bija mazāk par 70. Pacientus ar augstu kardiovaskulāro risku, perifēro artēriju slimību un/vai saistaudu bojājumiem, un/vai intersticiālu plaušu slimību anamnēzē izslēdza no pētījuma.

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/gemcitabīna grupā pacientu ārstēšanas mediānais ilgums bija 3,9 mēneši un gemcitabīna grupā – 2,8 mēneši. 32% pacientu cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar 15% pacientu gemcitabīna grupā tika ārstēti 6 mēnešus vai ilgāk. Ārstētajiem pacientiem mediānā relatīvā gemcitabīna devas intensitāte bija 75% cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/gemcitabīna grupā un gemcitabīna grupā – 85%. Mediānā relatīvā cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu devas intensitāte bija 81%. Lielāka mediānā gemcitabīna kumulatīvā deva tika lietota paklitaksela/gemcitabīna grupā (11 400 mg/m²), salīdzinot ar gemcitabīna grupu (9 000 mg/m²).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (overall survival – OS). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (progression-free survival – PFS) un kopējās atbildes reakcijas rādītājs (overall response rate – ORR) – abus šos kritērijus novērtēja neatkarīgā, centrālā, maskētā radioloģiskā pārbaudē atbilstoši RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) vadlīnijām (1.0. versija).

9. tabula. Randomizētā pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu (terapijai paredzēto pacientu grupa)

	Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas (125 mg/m²)/gemcitabīns (N = 431)	Gemcitabīns (N = 430)
Kopējā dzīvildze		
Letālu iznākumu skaits (%)	333 (77)	359 (83)
Mediānā kopējā dzīvildze, mēneši (95% TI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
RA _{A+G/G} (95% TI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
p vērtība ^b	<0,0001	
Dzīvildzes rādītājs, % (95% TI) pēc		
1 gada	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 gadiem	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. procentīles kopējā dzīvildze (mēneši)	14,8	11,4
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Letāls iznākums vai progresēšana, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediānā dzīvildze bez progresēšanas, mēneši (95% TI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
RA _{A+G/G} (95% TI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
p vērtība ^b	<0,0001	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs		
Apstiprināta pilnīga vai daļēja kopējā atbildes reakcija, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % TI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
pA+G/pG (95% TI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P vērtība (Hī kvadrāta tests)	<0,0001	

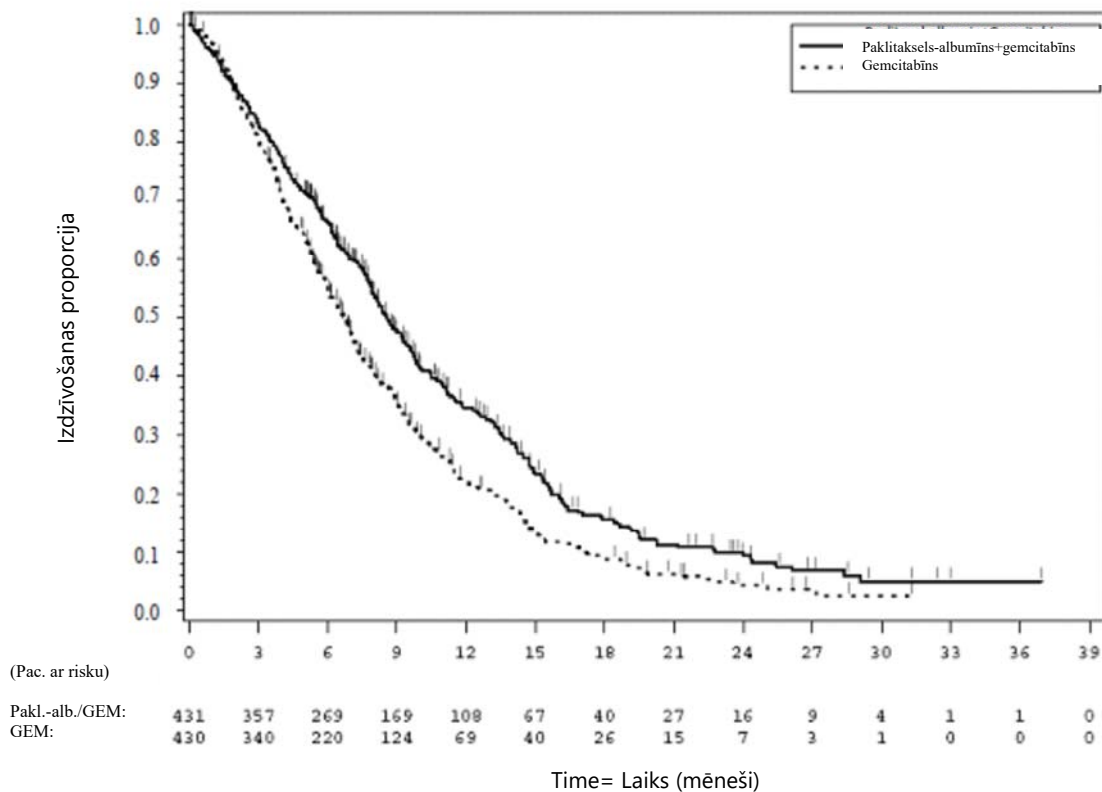
TI = ticamības intervāls, RA_{A+G/G} = cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu + gemcitabīna/gemcitabīna riska attiecība, pA+G/pG = cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu + gemcitabīna/gemcitabīna atbildes reakcijas rādītājs

^a stratificēts Koksas proporcionālā riska modelis

^b stratificēts *log-rank* tests, stratificēts pēc ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika pret citiem), KVS (70 līdz 80 salīdzinājumā ar 90 līdz 100) un aknu metastāžu klātbūtni (ir salīdzinājumā ar nav).

OS uzlabošanās pacientiem, ko ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām /gemcitabīnu, salīdzinot ar vienu pašu gemcitabīnu, bija statistiski nozīmīga, ar mediānās OS palielināšanos par 1,8 mēnešiem, nāves riska kopējo samazināšanos par 28%, 1 gada dzīvildzes uzlabošanos par 59% un 2 gadu dzīvildzes rādītāju uzlabošanos par 125%.

1. attēls: Kaplāna-Meijera kopējās dzīvildzes līkne (ārstēšanai paredzētā populācija)



Ārstēšanas ietekme uz OS bija labāka cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/gemcitabīna grupā lielākajā daļā iepriekš noteikto apakšgrupu (ieskaitot dzimumu, KVS, ģeogrāfisko reģionu, aizkuņģa dziedzera vēža primāro lokalizāciju, stadiju diagnozes noteikšanas laikā, metastāzes aknās, peritoneālo karcinomatozi, Vipla (*Whipple*) operāciju anamnēzē, jau pētījuma sākumā ievietotu žults stentu, metastāzes plaušās un vairākas metastātiskas vietas). Pacientiem ≥ 75 gadu vecumā cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/gemcitabīna un gemcitabīna grupā dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,08 (95% TI 0,653; 1,797). Pacienti ar normālu sākotnējo CA 19-9 līmeni dzīvildzes RA bija 1,07 (95% TI 0,692; 1,661).

PFS uzlabošanās pacientiem, ko ārstēja ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām/gemcitabīnu, salīdzinot ar vienu pašu gemcitabīnu, bija statistiski nozīmīga, mediānā PFS pagarinājās par 1,8 mēnešiem.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

1052 ķīmijterapiju nesaņēmušiem pacientiem ar IIIb/IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi tika veikts daudzcentru, randomizēts, atklāts pētījums. Pētījumā salīdzināja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas kombinācijā ar karboplatīnu un šķīdinātāju saturošu paklitakselu kombinācijā ar karboplatīnu kā pirmās izvēles ārstēšanu pacientiem ar progresējušu nesīkšūnu plaušu vēzi. Vairāk nekā 99% pacientu ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* – Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. Pacienti ar jau esošu ≥ 2 . pakāpes neiropātiju vai nopietniem medicīniskiem riska faktoriem kādā no galvenajām orgānu sistēmām tika izslēgti. Pacientiem (N = 521) katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā ievadīja cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas 100 mg/m² devā intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, iepriekš neordinējot nedz steroīdus, nedz profilaktiski granulocītu koloniju stimulējošo faktoru. Sākot ievadīšanu uzreiz pēc cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu infūzijas pabeigšanas, karboplatīnu intravenozi ievadīja devā AUC = 6 mg•min/ml tikai katra 21 dienas cikla 1. dienā. Šķīdinātāju saturošu paklitakselu pacientiem (N = 531) ievadīja 200 mg/m² devā intravenozas infūzijas

veidā 3 stundās līdz ar iepriekšēju standarta ārstēšanu, kam uzreiz sekoja intravenoza karboplatīna ievadīšana devā $AUC = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$. Katras zāles tika ievadītas katra 21 dienas cikla 1. dienā. Abās pētījuma grupās zāles tika ievadītas līdz slimības progresēšanai vai nevēlamai toksicitātei. Abās pētījuma grupās pacienti saņēma mediāni 6 ārstēšanas ciklus.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējās atbildes reakcijas rādītājs, definēts kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza objektīvi apstiprinātu pilnīgu atbildes reakciju vai daļēju atbildes reakciju, pamatojoties uz neatkarīgu, centralizētu, maskētu radioloģisku pārskatu, izmantojot *RECIST* (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versiju 1.0). Pacientiem cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/karboplatīna grupā bija nozīmīgi lielāks kopējais atbildes reakcijas rādītājs, salīdzinot ar pacientiem kontroles grupā: 33%, salīdzinot ar 25%, $p = 0,005$ (10. tabula). Pacientiem cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/karboplatīna grupā bija nozīmīga kopējās atbildes reakcijas rādītāja atšķirība salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem ar plakanšūnu histoloģijas nesīkšūnu plaušu vēzi ($N = 450$, 41% salīdzinājumā ar 24%, $p < 0,001$), taču šī atšķirība neizpaužas kā *PFS* vai *OS* atšķirība. Pacientiem ar audzēja neplakanšūnu histoloģiju *ORR* atšķirību ārstēšanas grupās nebija ($N=602$; 26% salīdzinājumā ar 25%, $p=0,808$).

10. tabula. Kopējās atbildes reakcijas rādītājs randomizētā nesīkšūnu plaušu vēža pētījumā (terapijai paredzēto pacientu grupa)

	Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas ($100 \text{ mg/m}^2/\text{nedēļā}$) + karboplatīns ($N = 521$)	Šķīdinātāju saturošs paklitaksels (200 mg/m^2 ik pēc 3 nedēļām) + karboplatīns ($N = 531$)
Efektivitātes rādītājs		
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (neatkarīgs pārskats)		
Apstiprināta pilna vai daļēja kopējā atbildes reakcija, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% TI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1% TI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P vērtība ^a	0,005	

TI = ticamības intervāls; $RA_{A/T}$ = cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna riska attiecība; p_A/p_T = cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna atbildes reakcijas rādītāju attiecība.

^a P vērtība, pamatojoties uz *h_i* kvadrāta testu.

Statistiski nozīmīgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas (pēc radiologa maskēta novērtējuma) un kopējās dzīvildzes atšķirības starp divām terapijas grupām nebija. *PFS* un *OS* tika veikta līdzvērtības analīze, iepriekš nosakot 15% līdzvērtības robežu. Līdzvērtības kritēriju sasniedza gan *PFS*, gan *OS* ar saistīto riska attiecību 95% ticamības intervāla augšējo robežu mazāku par 1,176 (11. tabula).

11. tabula. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes līdzvērtības analīze randomizētā nesīkšūnu plaušu vēža pētījumā (terapijai paredzēto pacientu grupa)

	Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas (100 mg/m ² /nedēļā) + karboplatīns (N = 521)	Šķīdinātāju saturošs paklitaksels (200 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām) + karboplatīns (N = 531)
Efektivitātes rādītājs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas^a (neatkarīgs pārskats)		
Nāve vai slimības progresēšana, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Vidējā PFS (95% TI) (mēneši)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
RA _{A/T} (95% TI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Kopējā dzīvildze		
Nāves gadījumi, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediānā OS (95% TI) (mēneši)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
RA _{A/T} (95,1% TI)	0,922 (0,797; 1,066)	

TI = ticamības intervāls; RA_{A/T} = cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna riska attiecība; p_A/p_T = cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna atbildes reakcijas rādītāju attiecība.

^a Pēc EMA metodoloģiskajiem apsvērumiem PFS mērķa kritērija cenšanās netika izmantoti izlaisti novērojumi vai turpmākās jaunas terapijas uzsākšana.

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

1./2. fāzes, daudzcentru, atklātā pētījumā ABI-007-PST-001 cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu devas noteikšanai, kurā novērtēja vienreiz nedēļā ievadīta cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu drošumu, panesamību un provizorisko efektivitāti pediātriskiem pacientiem ar atkārtotiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem, piedalījās 106 pacienti vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz ≤ 24 gadiem.

Pētījuma 1. fāzes daļā, kurā piedalījās kopā 64 pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem, tika noteikts, ka maksimālā panesamā deva (MTD) ir 240 mg/m², ko ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Pētījuma 2. fāzes daļā, izmantojot Saimona (Simon) divu posmu minimāli-maksimālo plānu, piedalījās kopā 42 pacienti, vecumā no 6 mēnešiem līdz 24 gadiem, ar atkārtotu vai refraktāru Evinga sarkomu, neuroblastomu un rābdomiosarkomu, lai novērtētu pretvēža aktivitāti, ko noteica pēc kopējās atbildes reakcijas rādītāja (*overall response rate*, ORR). No 42 pacientiem, viena pacienta vecums bija < 2 gadiem, 27 pacienti bija vecumā no ≥ 2 līdz < 12 gadiem, 12 pacienti bija vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem, un divi pieaugušie pacienti bija vecumā no ≥ 18 līdz 24 gadiem.

Pacientu ārstēšanas ar MTD mediāna bija 2 cikli. No 41 pacienta, kas bija piemērots efektivitātes novērtēšanai 1. posmā, 1 pacientam rābdomiosarkomas grupā (N=14) bija apstiprināta daļēja atbildes reakcija (*partial response*, PR), kā rezultātā ORR bija 7,1% (95% TI: 0,2; 33,9). Netika novērota apstiprināta pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR) vai PR ne Evinga sarkomas grupā (N=13), ne neuroblastomas grupā (N=14). Neviena no pētījuma grupām netika iekļauta 2. posmā, jo netika apmierināta protokolā noteiktā prasība par ≥ 2 pacientiem ar apstiprinātu atbildes reakciju.

Kopējie mediānas dzīvildzes rezultāti, ieskaitot 1. gada novērošanas periodu, bija 32,1 nedēļa (95% TI: 21,4; 72,9), 32,0 nedēļas (95% TI: 12, netika noteikts) un 19,6 nedēļas (95% TI: 4; 25,7), attiecīgi Evinga sarkomas, neuroblastomas un rābdomiosarkomas grupā.

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu vispārējais drošuma profils pediātriskiem pacientiem bija līdzīgs zināmajam cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu drošuma profilam

pieaugušiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatojoties uz šiem rezultātiem, tika secināts, ka cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu monoterapijai nav nozīmīgas klīniskās aktivitātes vai ieguvuma dzīvildzē, kas attaisnotu tālāku attīstību pediatriiskajā populācijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskos pētījumos tika noteikta kopējā paklitaksela farmakokinētika pēc 30 un 180 minūšu ilgām cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu infūzijām, izmantojot devu no 80 līdz 375 mg/m². Paklitaksela iedarbība (AUC), lietojot devas no 80 līdz 300 mg/m², pieauga lineāri no 2 653 līdz 16 736 ng.stundā/ml.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, paklitaksela farmakokinētiskais raksturojums pēc intravenozi ievadītām cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām 260 mg/m² devā 30 minūšu laikā tika salīdzināts ar rādītājiem pēc 175 mg/m² paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes injekcijas, kas tika veikta 3 stundu laikā. Pamatojoties uz nenodalījumu farmakokinētikas analīzi, lietojot cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, paklitaksela plazmas klīrens bija lielāks (43%) nekā pēc paklitaksela injekcijas uz šķīdinātāja bāzes, turklāt arī izkļiedes tilpums bija lielāks (53%). Terminālais eliminācijas pusperiods neatšķīrās. Atkārtotas devas pētījumā, kur 12 pacienti intravenozi saņēma 260 mg/m² cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, AUC variabilitāte starp pacientiem bija 19% (robežās no 3,21% līdz 37,70%). Vairākkārtēju ārstēšanas kursu laikā paklitaksela uzkrāšanos nenovēroja.

Izkļiede

Pēc cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu ievadīšanas pacientiem ar norobežotiem audzējiem paklitaksels vienmērīgi izkļiedējās asinīs šūnās un plazmā un izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (94%).

Paklitaksela saistīšanos ar olbaltumvielām pēc cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu lietošanas novērtēja ar ultrafiltrācijas palīdzību salīdzinājuma pētījumā katram pacientam. Brīvā paklitaksela frakcija bija ievērojami lielāka cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu lietošanas gadījumā (6,2%), salīdzinot ar paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes lietošanu (2,3%). Tas radīja ievērojami lielāku nesaistītā paklitaksela iedarbību ar cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņām, salīdzinot ar paklitakselu uz šķīdinātāja bāzes, lai gan kopējā iedarbība bija līdzīga. Iespējams, tas ir tādēļ, ka paklitaksels netiek saistīts Cremophor EL micellās, kā tas notiek paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes gadījumā. Pamatojoties uz publicētās literatūras datiem, *in vitro* pētījumi par piesaistīšanos cilvēka seruma proteīniem (izmantojot paklitaksela koncentrāciju no 0,1 līdz 50 µg/ml) liecina, ka cimetidīna, ranitidīna, deksametazona vai difenhidramīna klātbūtne neietekmē paklitaksela piesaistīšanos proteīniem.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kopējais izkļiedes tilpums ir apmēram 1 741 l; lielais izkļiedes tilpums liecina par izteiktu ekstravaskulāru izkļiedi un/vai paklitaksela piesaistīšanos audiem.

Biotransformācija un eliminācija

Pamatojoties uz publicētās literatūras datiem, *in vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un audu paraugiem liecina, ka paklitaksels galvenokārt metabolizējas par 6α-hidroksipaklitakselu; un vēl diviem mazākiem metabolītiem, 3'-p-hidroksipaklitakselu un 6α-3'-p-dihidroksipaklitakselu. Šo hidroksilēto metabolītu veidošanos katalizē attiecīgi CYP2C8, CYP3A4 un gan CYP2C8, gan CYP3A4 izoenzīmi.

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi pēc cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu 260 mg/m² 30 minūšu ilgas infūzijas neizmainītas aktīvās vielas kumulatīvās urīna ekskrecijas vidējā vērtība bija 4% no kopējās ievadītās devas un metabolītu, 6α-hidroksipaklitaksela un 3'-p-hidroksipaklitaksela,

bija mazāk nekā 1%, liecinot par izteiktu klīrensu, kas nenotiek caur nierēm. Paklitaksels galvenokārt eliminējas aknu metabolisma un žults ekskrēcijas ceļā.

Klīniskās devas diapazonā no 80 līdz 300 mg/m² vidējais paklitaksela plazmas klīrenss ir no 13 līdz 30 l/h/m², un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir no 13 līdz 27 stundām.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu populācijas farmakokinētiku pētīja pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem. Šajā analīzē ietilpa pacienti ar normālu aknu darbību (n = 130) un ar iepriekšējiem viegliem (n = 8), vidēji smagiem (n = 7) vai smagiem (n = 5) aknu darbības traucējumiem (saskaņā ar *NCI (National Cancer Institute) Orgānu darbības traucējumu darba grupas kritērijiem*). Rezultāti liecina, ka viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no >1 līdz ≤1,5 x NAR) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela farmakokinētiku. Pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīns no >1,5 līdz ≤3 x NAR) vai smagiem (kopējais bilirubīns no >3 līdz ≤5 x NAR) aknu darbības traucējumiem maksimālais paklitaksela eliminācijas ātrums ir par 22%-26% mazāks, un vidējais paklitaksela AUC ir apmēram par 20% lielāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Aknu darbības traucējumiem nav ietekmes uz vidējo paklitaksela C_{max}. Turklāt paklitaksela eliminācija liecina par apgrieztu korelāciju ar kopējo bilirubīnu un pozitīvu korelāciju ar seruma albumīnu.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana liecina, ka starp aknu darbību (par ko liecina albumīna vai kopējā bilirubīna līmeņa sākotnējie rādītāji) un neitropēniju pēc pielāgošanās cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu iedarbībai nav korelācijas.

Farmakokinētikas dati pacientiem ar kopējo bilirubīnu >5 x NAR vai pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzē ietilpa pacienti ar normālu nieru darbību (n = 65) un ar iepriekšējiem viegliem (n = 61), vidēji smagiem (n = 23) vai smagiem (n = 1) nieru darbības traucējumiem (saskaņā ar *FDA (Food and Drug Administration) 2010. gada vadlīniju kritērijiem*). Viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no ≥30 līdz <90 ml/min) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela maksimālo eliminācijas ātrumu un sistēmisko iedarbību (AUC un C_{max}). Farmakokinētikas dati pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekami un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu populācijas farmakokinētikas analīzē ietilpa pacienti vecumā no 24 līdz 85 gadiem, un tā liecina, ka vecumam nav nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela maksimālo eliminācijas ātrumu un sistēmisko iedarbību (AUC un C_{max}).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana, izmantojot datus par 125 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, liecina, ka ≥65 gadus veciem pacientiem pirmajā terapijas ciklā var vieglāk veidoties neitropēnija, lai gan vecums neietekmē paklitaksela koncentrāciju plazmā.

Pediātriskā populācija

Paklitaksela farmakokinētika pēc 30 minūšu ilgās intravenozas ievadīšanas devā no 120 līdz 270 mg/m² tika noteikta 64 pacientiem (no 2 līdz ≤ 18 gadiem) 1/2. fāzes pētījuma 1. fāzē ar atkārtotiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem bērniem. Pēc devas palielināšanas no 120 līdz 270 mg/m², paklitaksela vidējais AUC_(0-inf) un C_{max} bija attiecīgi no 8867 līdz 14361 ng* st/ml un no 3488 līdz 8078 ng/ml.

Devas normalizētās maksimālās zāļu iedarbības vērtības bija salīdzināmas visā pētītajā devu diapazonā; tomēr devas normalizētās kopējās zāļu iedarbības vērtības bija salīdzināmas no 120 mg/m² līdz 240 mg/m²; ar zemāku normalizētu devu AUC_∞ pie 270 mg/m² devas līmeņa. Pie MTD 240 mg/m² vidējais CL bija 19,1 l/st, bet vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 13,5 stundas.

Bērniem un pusaudžiem paklitaksela iedarbība pastiprinājās, palielinot devu, un zāļu iedarbība, lietojot vienu reizi nedēļā, bija spēcīgāka nekā pieaugušiem pacientiem.

Citi būtiski faktori

Populācijas cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu farmakokinētikas analīze liecina, ka dzimums, rase (aziātu salīdzinājumā ar balto) un norobežotu audzēju veids klīniski nozīmīgi neietekmē paklitaksela sistēmisko iedarbību (AUC un C_{max}). Pacientiem ar 50 kg ķermeņa masu paklitaksela AUC bija apmēram par 25% mazāks nekā pacientiem ar 75 kg ķermeņa masu. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Paklitaksela kancerogenitātes potenciāls nav pētīts. Tomēr literatūras dati liecina, ka, ņemot vērā paklitaksela farmakodinamisko darbības mehānismu, paklitaksels klīniskās devās ir potenciāli kancerogēns un genotoksisks līdzeklis. Paklitakselam ir konstatēta klastogēna iedarbība *in vitro* (hromosomu aberācijas cilvēka limfocītos) un *in vivo* (mikrokodoliņu tests pelēm). Konstatēta paklitaksela genotoksicitāte *in vivo* (mikrokodoliņu tests pelēm), bet tam nav atklāta mutagēna ietekme Eimsa testā vai Ķīnas kāmjā olnīcu/hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (CHO/HGPRT) gēnu mutāciju raudzē.

Paklitaksels devās, kas bija mazākas nekā cilvēka terapeitiskā deva, tika saistīts ar žurku zemo auglību, kad to ievadīja žurku tēviņiem un mātītēm pirms pārošanās un tās laikā, un toksisku iedarbību uz augli. Cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņu pētījumi ar dzīvniekiem liecina par neatgriezenisku toksisku ietekmi uz tēviņu dzimumorgāniem, lietojot klīniski nozīmīgas iedarbības devas.

Paklitaksels un/vai tā metabolīti izdalījās laktējošu žurku mātišu pienā. Pēc radioaktīvi iezīmēta paklitaksela intravenozas ievadīšanas žurkām 9. un 10. dienā pēc dzemdībām radioaktivitātes koncentrācija pienā bija lielāka nekā plazmā un samazinājās līdztekus tās koncentrācijai plazmā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Albumīns (cilvēka) (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu).

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

2 gadi.

Sagatavotas dispersijas stabilitāte flakonā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā oriģinālā iepakojumā, pasargājot no gaismas.

Sagatavotas dispersijas stabilitāte infūzijas maisā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, pasargājot no gaismas, pēc tam to drīkst uzglabāt 4 stundas 25°C, nesargājot no gaismas.

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien infūzijas maisu sagatavošanas un uzpildīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas un infūzijas maisu uzpildīšanas.

Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērti flakoni

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ne sasaldēšana, ne atdzesēšana ledusskapī negatīvi neietekmē zāļu stabilitāti. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Sagatavota dispersija

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml flakons (1. klases stikls) ar aizbāzni (brombutilkaučuka) un aizsargvāciņu (alumīnija). Flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu

Paklitaksels ir citotoksiskas pretvēža zāles, un, tāpat kā citu potenciāli toksisku līdzekļu gadījumā, rīkojoties ar Naveruclif, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams izmantot cimdus, aizsargbrilles un aizsargtērpu. Ja dispersija nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja tā nonāk saskarē ar gļotādām, tās rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Naveruclif var sagatavot un ievadīt tikai personāls, kas ir īpaši apmācīts, lai rīkotos ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar Naveruclif nedrīkst rīkoties darbinieces, kuras ir grūtnieces.

Ņemot vērā ekstravazācijas iespēju, ieteicams rūpīgi kontrolēt infūzijas vietu, lai konstatētu iespējamo infiltrāciju zāļu ievadīšanas laikā. Ja saskaņā ar norādījumiem Naveruclif infūziju ierobežo līdz 30 minūtēm, ar infūziju saistītu reakciju iespējamība samazinās.

Zāļu sagatavošana un ievadīšana

Naveruclif ir pieejams kā sterils liofilizēts pulveris, kas pirms lietošanas jāizšķīdina. Pēc izšķīdināšanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

100 mg flakons: Izmantojot sterilu šļirci, lēni injicējiet 20 ml nātrija hlorīda infūziju šķīduma 9 mg/ml (0,9%) Naveruclif flakonā ne ātrāk kā 1 minūtes laikā.

Šķīdums jāievada, virzot to uz flakona iekšējo sienīņu. Šķīdumu nedrīkst injicēt tieši pulverī, jo tas izraisīs putošanos.

Kad pievienošana pabeigta, flakonam jāļauj pastāvēt vismaz 5 minūtes, lai nodrošinātu pilnīgu cietvielu saslapināšanu. Pēc tam saudzīgi un lēni groziet un/vai apvēršiet flakonu vismaz 2 minūtes, līdz pulveris ir pilnīgi disperģējies. Nedrīkst pieļaut putu veidošanos. Ja notikusi putošanās vai saķepšana, ļaujiet dispersijai pastāvēt vismaz 15 minūtes, līdz putas ir izzudušas.

Sagatavotajai dispersijai jābūt pienainai un homogēnai bez redzamām nogulsnēm. Sagatavotajai dispersijai var būt neliela noslāņošanās. Ja redzamas nogulsnes vai noslāņošanās, flakons vēlreiz saudzīgi jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu disperģēšanos pirms lietošanas.

Pārbaudiet dispersiju, vai flakonā nav sīku daļiņu. Ja flakonā pamanāt sīkas daļiņas, neievadiet sagatavoto dispersiju.

Jāaprēķina precīzs kopējais 5 mg/ml dispersijas dozēšanas tilpums, kas nepieciešams pacientam, un atbilstošs sagatavotā Naveruclif daudzums jāinjicē tukšā, sterilā polivinilhlorīda vai nepolivinilhlorīda tipa i.v. maisīnā.

Ja Naveruclif sagatavošanai un ievadīšanai izmanto medicīniskas ierīces (t.i., šļirci un i/v maisus), kas kā ziežvielu satur silikona eļļu, var veidoties olbaltumvielu pavedieni. Lai izvairītos no šo pavedienu ievadīšanas, Naveruclif jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru. Ar 15 µm filtru pavedieni tiek atdalīti, bet sagatavoto zāļu fizikālās un ķīmiskās īpašības nemainās.

Ja lieto filtrus, kuru poras ir mazākas par 15 µm, filtrs var aizsprostoties.

Lai sagatavotu vai lietotu Naveruclif infūzijas, nav nepieciešami īpaši di(2-etilheksil)ftalātu (DEHP) nesaturoši šķīdumu trauki vai ievadīšanas komplekti.

Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams izskalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1778/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Polija

vai

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Naveruclif 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai
Paclitaxelum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Albumīns (cilvēka) (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai

1 flakons

100 mg/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc sagatavošanas skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1778/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Naveruclif 5 mg/ml pulveris infūzijām
Paclitaxelum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Albumīns (cilvēka) (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūzijām

1 flakons

100 mg/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1778/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Naveruclif 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai paclitaxel

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Naveruclif un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Naveruclif lietošanas
3. Kā lietot Naveruclif
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Naveruclif
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Naveruclif un kādam nolūkam to lieto

Naveruclif kā aktīvo vielu satur paklitakselu, kas ir piesaistīts cilvēka proteīnam albumīnam sīku, par nanodaļiņām sauktu daļiņu formā. Paklitaksels pieder zāļu grupai, ko sauc par taksāniem, kurus izmanto vēža ārstēšanai.

- Paklitaksels ir tā zāļu daļa, kas ietekmē vēzi, tas darbojas, apturot vēža šūnu dalīšanos – tas nozīmē, ka šūnas iet bojā.
- Albumīns ir tā zāļu daļa, kas palīdz paklitakselam izšķīst asinīs un šķērsot asinsvadu sienas, lai iekļūtu audzējā. Tas nozīmē, ka citas ķīmiskās vielas, kas var izraisīt blakusparādības, kuras var būt dzīvībai bīstamas, nav nepieciešamas. Lietojot Naveruclif, šādas blakusparādības rodas daudz retāk.

Kādam nolūkam Naveruclif lieto

Naveruclif lieto šādu vēžu veidu ārstēšanai:

Krūts vēzis

- Krūts vēzis, kas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām (to sauc par metastātisku krūts vēzi).
- Naveruclif lieto metastātiska krūts vēža ārstēšanai, ja ir izmēģināta vismaz viena cita terapija, bet tā ir bijusi neefektīva un Jums nav piemērota ārstēšana ar zāļu grupu, ko sauc par antraciklīniem.
- Cilvēkiem ar metastātisku krūts vēzi, kas saņēma Naveruclif, kad cita terapija izrādījās neveiksmīga, audzēja izmēra samazināšanās iespējamība bija lielāka, un viņi dzīvoja ilgāk nekā cilvēki, kas saņēma alternatīvu terapiju.

Aizkuņģa dziedzera vēzis

- Ja ir metastātisks aizkuņģa dziedzera vēzis, Naveruclif lieto kopā ar zālēm, ko sauc par gemcitabīnu. Cilvēki ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi (aizkuņģa dziedzera vēzis, kas izplatījies uz citām organisma daļām), kuri klīniskā pētījumā saņēma Naveruclif kopā ar gemcitabīnu, dzīvoja ilgāk nekā cilvēki, kas saņēma tikai gemcitabīnu.

Plaušu vēzis

- Visizplatītākā plaušu vēža veida, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi, gadījumā Naveruclif lieto arī kopā ar zālēm, ko sauc par karboplatīnu.

- Naveruclif lieto nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā, kad slimības ārstēšanai nav piemērota ne operācija, ne staru terapija.

2. Kas Jums jāzina pirms Naveruclif lietošanas

Nelietojiet Naveruclif šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret paklitakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja barojat bērnu ar krūti,
- ja Jums ir zems leikocītu skaits (sākotnējais neitrofilo leikocītu skaits $<1\ 500$ šūnas/mm³ – Jūsu ārsts to noteiks un sniegs par to atbilstošu padomu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Naveruclif lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir slikta nieru darbība,
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi,
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja ārstēšanas laikā ar Naveruclif Jums rodas kāds no šiem stāvokļiem; ārsts varētu lemt par ārstēšanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu:

- ja Jums rodas neparasti zilumi, asiņošana vai infekciju pazīmes, piemēram, sāpīga rikle vai drudzis,
- ja Jums ir tirpšana, durstīšanas sajūta, pastiprināta jutība pret pieskārieniem vai muskuļu vājums,
- ja Jums rodas elpošanas traucējumi, piemēram, elpas trūkums vai sauss klepus.

Bērni un pusaudži

Naveruclif ir paredzēts tikai pieaugušajiem, un to nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Naveruclif

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, tostarp augu izcelsmes zālēm. Tas jā dara tāpēc, ka Naveruclif var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Naveruclif iedarbību.

Ievērojiet piesardzību un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat Naveruclif vienlaicīgi ar kādu no šādām zālēm:

- zāles infekciju ārstēšanai (t.i., antibiotikas, piemēram, eritromicīns, rifampicīns u.c.; ja nav skaidrs, vai lietotās zāles ir antibiotikas, jautājiet ārstam, medmātai vai farmaceitam), kā arī zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols);
- zāles, kas palīdz stabilizēt garastāvokli un ko dažkārt sauc par antidepresantiem (piemēram, fluoksetīns);
- zāles, ko lieto krampju (epilepsijas) ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns);
- zāles, kas palīdz pazemināt lipīdu līmeni asinīs (piemēram, gemfibrozils);
- zāles, ko lieto grēmu vai kuņģa čūlu ārstēšanai (piemēram, cimetidīns);
- zāles, ko lieto HIV un AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, sahinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, efavirens, nevirapīns);
- zāles, ko sauc par klopidogrelu un ko lieto, lai novērstu trombu veidošanos.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Paklitaksels var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus, tāpēc to nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Naveruclif Jūsu ārsts liks veikt grūtniecības testu.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Naveruclif lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc ārstēšanas ar Naveruclif jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja lietojat Naveruclif, nebarojiet bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai aktīvā viela paklitaksels izdalās mātes pienā.

Vīriešu dzimuma pacientiem ir ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un līdz sešiem mēnešiem pēc tās, un pirms ārstēšanas ir ieteicams konsultēties par spermas konservāciju, jo pēc Naveruclif terapijas ir iespējama neatgriezeniska neauglība.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem pēc Naveruclif lietošanas var būt nogurums vai reibonis. Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet darbarīkus un neapkalpojiet mehānismus.

Ja Jūs kā daļu no ārstēšanas saņemat arī citas zāles, Jums jākonsultējas ar ārstu par spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Naveruclif satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Naveruclif

Naveruclif Jums vēnā ievadīs ārsts vai medmāsa ar intravenozās pilienvēda infūzijas sistēmas palīdzību. Jūsu deva būs atkarīga no ķermeņa virsmas laukuma un asins analīžu rezultātiem. Parastā deva krūts vēža ārstēšanai ir 260 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs. Parastā deva progresējoša aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai ir 125 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs. Parastā deva nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai ir 100 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs.

Cik bieži es saņemšu Naveruclif?

Metastātiska krūts vēža ārstēšanai Naveruclif parasti ievada vienu reizi ik pēc trim nedēļām (21 dienas cikla 1. dienā).

Progresējoša aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai Naveruclif ievada katra 28 dienu terapijas cikla 1., 8. un 15. dienā; tūlīt pēc Naveruclif ievada gemcitabīnu.

Nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai Naveruclif ievada vienreiz nedēļā (t.i., katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā), karboplatīnu ievadot vienreiz ik pēc trim nedēļām (t.i., tikai katra 21 dienas cikla 1. dienā) uzreiz pēc Naveruclif devas ievadīšanas.

Ja jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas blakusparādības; var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10:

- matu izkrišana (lielākā daļā gadījumu mati izkrita agrāk par mēnesi pēc Naveruclif lietošanas uzsākšanas. Ja tā notiek, lielākai daļai pacientu ir izteikta (vairāk nekā 50%) matu izkrišana),
- izsitumi,
- patoloģiska balto asins šūnu (neitrofilo leikocītu, limfocītu vai leikocītu) skaita samazināšanās asinīs,
- nepietiekams eritrocītu skaits asinīs,

- trombocītu skaita samazināšanās asinīs,
- iedarbība uz perifērajiem nerviem (sāpes, nejutīgums, tirpšana vai jušanas zudums),
- sāpes vienā vai vairākās locītavās,
- sāpes muskuļos,
- slikta dūša, caureja, aizcietējums, sāpes mutes dobumā, ēstgribas zudums,
- vemšana,
- vājums un nogurums, drudzis,
- dehidratācija, garšas sajūtas izmaiņas, svara zudums,
- zems kālija līmenis asinīs,
- depresija, miega traucējumi,
- galvassāpes,
- drebuļi,
- apgrūtināta elpošana,
- reibonis,
- gļotādu un mīksto audu tūska,
- paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāji,
- sāpes ekstremitātēs,
- klepus,
- sāpes vēderā,
- deguna asiņošana.

Biežas blakusparādības; var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10:

- nieze, sausa āda, nagu bojājumi,
 - infekcija, drudzis ar balto asins šūnu (neitrofilo leikocītu) skaita samazināšanos asinīs, pietvīkums, piena sēnīte, smaga asins infekcija, ko var izraisīt samazināts balto asins šūnu skaits,
 - visu asins šūnu skaita samazināšanās,
 - sāpes krūšu kurvī vai rīklē,
 - gremošanas traucējumi, diskomforta sajūta vēderā,
 - aizlikts deguns,
 - sāpes mugurā, kaulu sāpes,
 - samazināta muskuļu koordinācija vai grūtības lasīt, palielināts vai samazināts asaru daudzums, skropstu izkrišana,
 - sirdsdarbības ātruma vai ritma izmaiņas, sirds mazspēja,
 - pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens,
 - apsārtums vai pietūkums vietā, kur adata tika iedurta ķermenī,
 - trauksme,
 - plaušu infekcija,
 - urīnceļu infekcija,
 - zarnu nosprostošanās, resnās zarnas iekaisums, žultsvadu iekaisums,
 - akūta nieru mazspēja,
 - paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs,
 - asiņu atklepošana,
 - sausa mute, apgrūtināta rīšana,
 - muskuļu vājums,
 - neskaidra redze.

Retākas blakusparādības; var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100:

- svara pieaugums, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, nieru funkcijas pavājināšanās, cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs, fosfora līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- refleksu samazināšanās vai izzušana, neapzinātas kustības, sāpes pa nerva gaitu, samaņas zaudēšana, reibonis pieceloties, drebēšana, sejas nerva paralīze,

- iekaisušas acis, sāpošas acis, piesarkušas acis, niezošas acis, redzes dubultošanās, vai mirgojošu gaismas avotu redzēšana, neskaidra redze, ko izraisa tīklenes pietūkums (cistiska makulas tūska),
- sāpes ausīs, džinkstēšana ausīs,
- klepus ar gļotām, aizdusa, staigājot vai kāpjot pa kāpnēm, iesnas vai sausums degunā, elpas trūkuma trokšņi, ūdens plaušās, aizsmakums, asins receklis plaušās, sausa rīkle,
- gāzu izdalīšanās, vēdera krampji, sāpīgas vai jēlas smaganas, asiņošana no taisnās zarnas,
- sāpīga urinācija, bieža urinācija, asinis urīnā, urīna nesaturēšana,
- sāpīgi nagī, nepatīkamas sajūtas nagos, nagu zaudēšana, nātrene, sāpīga āda, apsārtusi āda no saules gaismas, ādas krāsas izmaiņas, pastiprināta svīšana, svīšanā naktī, balti plankumi uz ādas, jēlumi, pietūkusi seja,
- samazināts fosfora daudzums asinīs, šķidrums uzkrāšanās, zems albumīna līmenis asinīs, pastiprinātas slāpes, kalcija daudzuma samazināšanās asinīs, cukura līmeņa pazemināšanās asinīs, nātrija daudzuma samazināšanās asinīs,
- sāpes un tūska degunā, ādas infekcijas, infekcija no katetra,
- zilumi,
- sāpes audzēja apvidū, audzēja atmiršana,
- pazemināts asinsspiediens piecēloties, aukstas rokas un kājas,
- grūtības staigāt, pietūkums,
- alerģiskas reakcijas,
- aknu funkciju pasliktināšanās, aknu palielināšanās,
- sāpēs krūtīs,
- nemiers,
- neliela ādas asiņošana asins trombu dēļ,
- stāvoklis, kas saistīts ar sarkano asins šūnu sairšanu, un akūta nieru mazspēja.

Retas blakusparādības; var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1 000:

- ādas reakcija uz citu vielu vai plaušu iekaisums pēc apstarošanas,
- asins trombi,
- ļoti lēns pulss, sirdslēkme,
- zāļu noplūde no vēnas,
- sirds elektrisko impulsu vadītājsistēmas traucējums (atrioventrikulāra blokāde).

Ļoti retas blakusparādības; var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10 000:

- smags ādas un gļotādu iekaisums/izsitumi (Stīvensa–Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- ādas sacietējums/sabiezējums (sklerodermija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Naveruclif

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās sagatavošanas dispersija ir nekavējoties jāizlieto. Ja dispersija netiek tūlīt izlietota, to var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) līdz 24 stundām flakonā, ja tas tiek uzglabāts ārējā iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Sagatavotu dispersiju intravenozās ievadīšanas iekārtā var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) līdz 24 stundām, sargājot no gaismas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, pasargājot no gaismas, pēc tam to drīkst uzglabāt 4 stundas 25°C, nesargājot no gaismas.

Ārsts vai farmaceits ir atbildīgs par neizlietotā Naveruclif pareizu iznīcināšanu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Naveruclif satur

- Aktīvā viela ir paklitaksels. Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā. Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.
- Cita sastāvdaļa ir albumīns (cilvēka) (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu), skatīt 2. apakšpunktu "Naveruclif satur nātriju".

Naveruclif ārējais izskats un iepakojums

Naveruclif ir balts līdz dzeltens pulveris vai liofilizēta masa infūziju dispersiju pagatavošanai. Naveruclif ir pieejams stikla flakonos, kuri satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

vai

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

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi:

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par lietošanu, rīkošanos ar šīm zālēm un to likvidēšanu

Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu

Paklitaksels ir citotoksiskas pretvēža zāles, un, tāpat kā citu potenciāli toksisku līdzekļu gadījumā, rīkojoties ar Naveruclif, ir jāievēro piesardzība. Ir jālieto aizsargcimdi, aizsargbrilles un aizsargtērps. Ja Naveruclif dispersija nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja Naveruclif nonāk saskarē ar gļotādām, tās rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Naveruclif var sagatavot un ievadīt tikai personāls, kas īpaši apmācīts, lai rīkotos ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar Naveruclif nedrīkst rīkoties darbinieces, kuras ir grūtnieces.

Ņemot vērā ekstravazācijas iespēju, ieteicams rūpīgi kontrolēt infūzijas vietu, lai konstatētu iespējamo infiltrāciju zāļu ievadīšanas laikā. Ja saskaņā ar norādījumiem Naveruclif infūziju ierobežo līdz 30 minūtēm, ar infūziju saistītu reakciju iespējamība samazinās.

Zāļu sagatavošana un ievadīšana

Naveruclif jāievada kvalificēta onkologa uzraudzībā nodaļās, kas ir specializējušās citotoksisko līdzekļu ievadīšanā.

Naveruclif ir pieejams kā sterils liofilizēts pulveris, kas pirms lietošanas jāizšķīdina. Pēc izšķīdināšanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā. Sagatavoto Naveruclif dispersiju ievada intravenozi, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru.

Izmantojot sterilu šļirci, lēni injicējiet 20 ml nātrija hlorīda infūziju šķīduma 9 mg/ml (0,9%) 100 mg Naveruclif flakonā ne ātrāk kā 1 minūtes laikā.

Šķīdums jāievada, virzot to uz flakona iekšējo sienīņu. Šķīdumu nedrīkst injicēt tieši pulverī, jo tas izraisīs putošanos.

Kad pievienošana pabeigta, flakonam jāļauj pastāvēt vismaz 5 minūtes, lai nodrošinātu pilnīgu cietvielu saslapināšanu. Pēc tam saudzīgi un lēni groziet un/vai apvēršiet flakonu vismaz 2 minūtes, līdz pulveris ir pilnīgi disperģējies. Nedrīkst pieļaut putu veidošanos. Ja notikusi putošanās vai saķepšana, ļaujiet dispersijai pastāvēt vismaz 15 minūtes, līdz putas ir izzudušas.

Sagatavotajai dispersijai jābūt pienainai un homogēnai bez redzamām nogulsnēm. Sagatavotajai dispersijai var būt neliela noslāņošanās. Ja redzamas nogulsnes vai noslāņošanās, flakons vēlreiz saudzīgi jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu disperģēšanos pirms lietošanas.

Pārbaudiet dispersiju flakonā, vai nav sīku daļiņu. Ja flakonā pamanāt sīkas daļiņas, neievadiet sagatavoto dispersiju.

Jāaprēķina precīzs kopējais 5 mg/ml dispersijas dozēšanas tilpums, kas nepieciešams pacientam, un atbilstošs sagatavotā Naveruclif daudzums jāinjicē tukšā, sterilā polivinilhlorīda vai nepolivinilhlorīda tipa i.v. maisiņā.

Ja Naveruclif sagatavošanai un ievadīšanai izmanto medicīniskas ierīces (t.i., šļirces un i/v maisus), kas kā ziežvielu satur silikona eļļu, var veidoties olbaltumvielu pavedieni. Lai izvairītos no šo pavedienu ievadīšanas, Naveruclif jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru. Ar 15 µm filtru pavedieni tiek atdalīti, bet sagatavoto zāļu fizikālās un ķīmiskās īpašības nemainās.

Ja lieto filtrus, kuru poras ir mazākas par 15 µm, filtrs var aizsprostoties.

Lai sagatavotu vai lietotu Naveruclif infūzijas, nav nepieciešami īpaši di(2-etilheksil)ftalātu (*DEHP*) nesaturoši šķīdumu trauki vai ievadīšanas komplekti.

Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams skalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Stabilitāte

Neatvērti Naveruclif flakoni ir stabili līdz datumam, kas norādīts uz iepakojuma, ja flakons tiek glabāts ārējā iepakojumā, kas pasargā no gaismas. Ne sasaldēšana, ne atdzesēšana ledusskapī negatīvi neietekmē zāļu stabilitāti. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Sagatavotās dispersijas stabilitāte flakonā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā oriģinālā iepakojumā, kas pasargāts no gaismas.

Sagatavotās dispersijas stabilitāte infūzijas maisā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C–8°C temperatūrā, pasargājot no gaismas, pēc tam to drīkst uzglabāt 4 stundas 25°C, nesargājot no gaismas.

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien infūzijas maisu sagatavošanas un uzpildīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas un infūzijas maisu uzpildīšanas.

Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25°C.