

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Naveruclif 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal dispersjoni għall-infużjoni (trab għall-infużjoni).

Id-dispersjoni rikostitwita għandha pH ta' 6-7.5 u osmolalità ta' 300-380 mOsm/kg.

Trab b'kulur abjad li jagħti fl-isfar jew kejk lajofilizzat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bħala medċina waħidha, Naveruclif hu indikat għall-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider f'pazjenti adulti fejn il-kura inizjali tkun falliet u li għalihom it-terapija standard li jkun fiha anthracycline ma tkunx indikata (ara sezzjoni 4.4).

Naveruclif flimkien ma' gemcitabine huwa indikat għall-kura primarja f'pazjenti adulti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa.

Naveruclif flimkien ma' carboplatin hu indikat għall-kura primarja ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zghar f'pazjenti adulti li mhumiex kandidati għal operazzjoni potenzjalment kurattiva u/jew terapija ta' radjazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Naveruclif għandu jingħata biss taht is-supervizjoni ta' onkoloġista kkwalfikat f'ċentri speċjalizzati fil-ġhoti ta' sustanzi ċitotossici. M'għandux jintuża minflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Pożoloġija

Kanċer tas-sider

Id-doża rrakkomandata ta' Naveruclif hi ta' 260 mg/m² li tingħata fil-vina fuq perijodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat.

Agġustamenti fid-doża matul il-kura tal-kanċer tas-sider

Pazjenti li jkollhom newtopenija severa (għadd tan-newtrofili ta' < 500 ċelluli/mm³ għal ġimgħa jew aktar) jew newropatija sensorja severa waqt it-terapija b'Naveruclif, għandu jkollhom id-doża mnaqqsa għal 220 mg/m² għall-bqija tal-korsijiet. Wara r-rikorrenza ta' newtopenija severa jew newropatija sensorja severa, għandu jsir aktar tnaqqis fid-doża għal 180 mg/m². Naveruclif m'għandux jingħata sakemm l-għadd tan-newtrofili jirkupra għal >1500 ċelluli/mm³. Għal newropatija sensorja ta' Grad 3, waqqaf il-kura sakemm il-marda ssir ta' Grad 1 jew 2, imbagħad naqqas id-doża għall-bqija tal-korsijiet kollha tal-kura.

Adenokarcinoma tal-frixa

Id-doża rrakkomandata ta' Naveruclif flimkien ma' gemcitabine hi ta' 125 mg/m² li tingħata ġol-vina fuq 30 minuta fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata. Id-doża rrakkomandata fl-istess hin ta' gemcitabine hi ta' 1000 mg/m² li tingħata ġol-vina fuq 30 minuta eżatt wara li jingħata Naveruclif fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata.

Aġġustamenti fid-doża matul il-kura ta' adenokarcinoma tal-frixa

Tabella 1: Tnaqqis fil-livell tad-doża għal pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa

Livell tad-doża	Doża ta' Naveruclif (mg/m ²)	Doża ta' gemcitabine (mg/m ²)
Doża sħiħa	125	1000
L-1 ^{el} tnaqqis fil-livell tad-doża	100	800
It-2 ⁿⁱ tnaqqis fil-livell tad-doża	75	600
Jekk ikun hemm bżonn tnaqqis addizzjonali fid-doża	Waqqaf il-kura	Waqqaf il-kura

Tabella 2: Modifikazzjonijiet tad-doża għal newtropenija u/jew tromboċitopenija fil-bidu ta' ċiklu jew matul ċiklu għal pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa

Ġurnata taċ-Ċiklu	Ghadd ta' ANC (ċelluli/mm ³)		Ghadd ta' Plejtlits (ċelluli/mm ³)	Doża ta' Naveruclif	Doża ta' gemcitabine
Ġurnata 1	< 1,500	JEW	< 100,000	Ittardja d-doži sal-irkupru	
Ġurnata 8	≥ 500 iżda < 1,000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Naqqas id-doži, livell 1 ta' doża	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu ngħataw mingħajr tiddil:					
Ġurnata 15	≥ 500 iżda < 1,000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ikkura bil-livell tad-doża ta' Ġurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 8	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu ġew imnaqqsa:					
Ġurnata 15	≥ 1,000	U	≥ 75,000	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 1 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Ikkura bl-istess doži bħal ta' Ġurnata 8	
	≥ 500 iżda < 1,000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ikkura bil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 8	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu twaqqfu:					
Ġurnata 15	≥ 1,000	U	≥ 75,000	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 1 u kompli bil-Fatturi ta' Tkabbir WBC	

				JEW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 1
	≥ 500 iżda $< 1,000$	JEW	$\geq 50,000$ iżda $< 75,000$	Naqqas livell 1 ta' doża u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas id-doži b'2 livelli ta' doži mid-doži ta' Ġurnata 1
	< 500	JEW	$< 50,000$	Waqqaf id-doži

Abbrevjazzjonijiet: ANC = Ghadd Assolut tan-Newtrofili (ANC=Absolute Neutrophil Count); WBC=ghadd ta' ċelluli bojod (WBC=white blood cell)

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doża għal reazzjonijiet avversi oħrajn għall-mediċini f'pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Reazzjoni Avversa għall-Mediċina (ADR)	Doża ta' Naveruclif	Doża ta' gemcitabine
Newtopenija bid-deni: Grad 3 jew 4	Waqqaf id-doži sakemm id-deni jinżel u ANC ≥ 1500 ; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	
Newropatija Periferali: Grad 3 jew 4	Waqqaf id-doża sakemm titjeb għal $\leq$ Grad 1; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	Ikkura bl-istess doża
Tossiċità tal-Ġilda: Grad 2 jew 3	Naqqas għal-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a ; waqqaf il-kura jekk l-ADR tippersisti	
Tossiċità Gastrointestinali: Mukożite ta' Grad 3 jew dijarea	Waqqaf id-doži sakemm titjeb għal $\leq$ Grad 1; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	

^aAra Tabella 1 għat-tnaqqis fil-livelli ta' doża

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar:

Id-doża rakkomandata ta' Naveruclif hi ta' 100 mg/m² li tingħata bhala infużjoni gol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Id-doża rakkomandata ta' carboplatin hi AUC = 6 mg•min/mL f'Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum, li jibda immedjatament wara t-tmiem tal-ghoti ta' Naveruclif.

Aġġustamenti fid-doża matul il-kura ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar:

Naveruclif m'għandux jingħata f'Jum 1 ta' ċiklu sakemm l-ghadd absolut tan-newtrofili (ANC - absolute neutrophil count) ikun ta' ≥ 1500 ċellula/mm³ u l-ghadd tal-plejtlits ikun ta' $\geq 100,000$ ċellula/mm³. Għal kull doża sussegwenti ta' Naveruclif ta' kull ġimgħa, il-pazjenti jrid ikollhom ANC ta' ≥ 500 ċellula/mm³ u plejtlits ta' $> 50,000$ ċellula/mm³ jew id-doża trid titwaqqaf sakemm l-ghadd jirkupra. Meta l-ghadd jirkupra, kompli d-dożaġġ il-ġimgħa ta' wara skont il-kriterji f'Tabella 4. Naqqas id-doża sussegwenti biss jekk il-kriterji f'Tabella 4 jiġu ssodisfati.

Tabella 4: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Tossiċità Ematoloġika	Okkorrenza	Doża ta' Naveruclif (mg/m ²) ¹	Doża ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Livell minimu ta' ANC ta' < 500 /mm ³ b'deni newtopeniku ta' $> 38^{\circ}\text{C}$ JEW Dewmien taċ-ċiklu li jkun imiss	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	50	3.0

minhabba newtopenija persistenti ² (livell minimu ta' ANC ta' <1500/mm ³) JEW Livell minimu ta' ANC ta' <500/mm ³ ghal > 1 ġingha	It-tielet	Waqqaf il-Kura	
Livell minimu ta' plejtlits ta' <50,000/mm ³	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	Waqqaf il-Kura	

¹F'Jum 1 ta' ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Naveruclif u carboplatin fl-istess hin. F'Jiem 8 jew 15 ta' ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Naveruclif; naqqas id-doża ta' carboplatin fiċ-ċiklu sussegwenti.

²Massimu ta' 7 ijiem wara d-doża skedata ta' Jum 1 ta' ċiklu li jkun imiss.

Għal tossiċità tal-ġilda ta' Grad 2 jew 3, dijarea ta' Grad 3, jew mukożite ta' Grad 3, waqqaf il-kura sakemm it-tossiċità titjeb għal ≤ Grad 1, imbagħad ibda l-kura mill-ġdid skont il-linji gwida f'Tabella 5. Għal newropatija periferali ta' ≥ Grad 3, waqqaf il-kura sakemm ikun hemm titjeb għal ≤ Grad 1. Il-kura tista' titkompla fil-livell iktar baxx li jkun imiss f'ċikli sussegwenti skont il-linji gwida f'Tabella 5. Għal kwalunkwe tossiċità mhux ematoloġika oħra ta' Grad 3 jew 4, waqqaf il-kura sakemm it-tossiċità titjeb għal ≤ Grad 2, imbagħad ibda l-kura mill-ġdid skont il-linji gwida f'Tabella 5.

Tabella 5: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Tossiċità mhux Ematoloġika	Okkorrenza	Doża ta' Naveruclif (mg/m ²) ¹	Doża ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Tossiċità tal-ġilda ta' Grad 2 jew 3 Dijarea ta' Grad 3 Mukożite ta' Grad 3 Newropatija periferali ta' ≥ Grad 3 Kwalunkwe tossiċità mhux ematoloġika oħra ta' Grad 3 jew 4	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	50	3.0
	It-tielet	Waqqaf il-Kura	
Tossiċità tal-ġilda, dijarea, jew mukożite ta' Grad 4	L-ewwel	Waqqaf il-Kura	

¹F'Jum 1 ta' ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Naveruclif u carboplatin fl-istess hin. F'Jiem 8 jew 15 ta' ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Naveruclif; naqqas id-doża ta' carboplatin fiċ-ċiklu sussegwenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1 sa ≤ 1.5 x ULN u aspartate aminotransferase [AST] ta' ≤ 10 x ULN), l-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma meħtieġa, irrispettivament mill-indikazzjoni. Ikkura bl-istess doži bħal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

Għal pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1.5 sa ≤ 5 x ULN u AST ta' ≤ 10 x ULN), tnaqqis ta' 20% fid-doża hu rakkomandat. Id-doża mnaqqsa tista' tiżdied għad-doża għal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied jekk il-pazjent ikun qed jittolera l-kura għal mill-inqas żewġ ċikli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa u pazjenti li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied, m'hemmx biżżejjed dejta biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'bilirubina totali ta' > 5 x ULN jew AST ta' > 10 x ULN, m'hemmx biżżejjed dejta biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ irrispettivament mill-indikazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Aġġustament tad-doża tal-bidu ta' Naveruclif mhuwiex meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliwi (tneħħija stmata tal-kreatinina minn ≥30 sa <90 ml/min). M'hemmx dejta

bizzżejjed disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar modifikazzjonijiet fid-doża ta' Naveruclif f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (tnehħija stmata tal-kreatinina ta' <30 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

L-ebda tnaqqis addizzjonali fid-doża, hlief dawk għall-pazjenti kollha, m'hu rakkomandat f'pazjenti ta' 65 sena u iktar.

Mill-229 pazjent fl-istudju li fih il-partecipanti ntagħzlu b'mod każwali li rċivew monoterapija ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel għall-kanċer tas-sider, 13% kellhom mill-inqas 65 sena u < 2% kellhom 75 sena u aktar. Ma sehhew l-ebda tossicitajiet b'mod notevoli iktar frekwentement fost pazjenti li kellhom mill-inqas 65 sena li rċivew nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Madankollu, analiżi sussegwenti fost 981 pazjent li rċivew monoterapija ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel għal kanċer tas-sider metastatiku, u li minnhom 15% kellhom ≥ 65 sena u 2% kellhom ≥ 75 sena, uriet inċidenza oghla li tinfaraġ dijarea, deidrazzjoni, għajja u edema periferali f'pazjenti ≥ 65 sena.

Mill-421 pazjent b'adenokarcinoma tal-frixa fl-istudju li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, li rċivew nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 41% kellhom 65 sena u iktar u 10% kellhom 75 sena u iktar. F'pazjenti li kellhom 75 sena u iktar li rċivew nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u gemcitabine, kien hemm inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u ta' reazzjonijiet avversi li wasslu għal waqfien tal-kura (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa li jkollhom 75 sena u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa qabel il-kura tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

Mill-514-il pazjent b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar fi studju li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali li rċivew nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' carboplatin, 31% kellhom 65 sena jew aktar u 3.5% kellhom 75 sena jew aktar. Avvenimenti ta' majelosoppressjoni, avvenimenti ta' newropatija periferali, u artralġja kienu iktar frekwenti f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena. Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Mudell ta' farmakokinetika/farmakodinamika bl-użu ta' dejta minn 125 pazjent b'tumuri solidi avvanzati jindika li pazjenti ≥ 65 sena jafu jkun iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtropenija matul l-ewwel ċiklu ta' kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel fit-tfal u adolexxenti minn età 0 sa inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' kanċer metastatiku tas-sider jew adenokarcinoma tal-frixa jew kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Naveruclif huwa għal użu ġol-vina. Agħti d-dispersjoni rikostitwita ta' Naveruclif ġol-vina billi tuża sett tal-infużjoni li jinkorpora filtru ta' 15 µm. Wara l-ghoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-ghoti tad-doża kompleta.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti li jkollhom għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' $<1,500$ ċelluli/mm³.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Naveruclif hu formulazzjoni ta' nanopartiċelli ta' paclitaxel marbut mal-albumina li jista' jkollu kwalitajiet farmakoloġiċi li huma differenti b'mod sostanzjali meta mqabbla ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'għandux jintuża minflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Sensittività eċċessiva

Każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severa, li jinkludu każijiet rari ħafna ta' reazzjonijiet anafilattiċi b'riżultat fatali, ġew irrapportati. Jekk ikun hemm reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf immedjatament, kura sintomatika għandha tinbeda, u l-pazjent m'għandux jerġa' jingħata paclitaxel.

Ematoloġija

In-nanopartiċelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel spiss irażżnu l-mudullun (speċjalment newtropenija). In-newtropenija tiddependi mid-doża u t-tossiċità tillimita d-doża. Monitoraġġ frekwenti tal-għadd taċ-ċelluli tad-demm għandu jitwettaq matul it-terapija b'Naveruclif. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu kkurati mill-ġdid b'ċikli oħra ta' Naveruclif sakemm in-newtrofili jirkupraw għal >1500 ċellula/mm³ u l-plejtlits jirkupraw għal $>100,000$ ċellula/mm³ (ara sezzjoni 4.2).

Newropatija

Newropatija sensorja ssehh b'mod frekwenti b'nanopartiċelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, għalkemm l-iżvilupp ta' sintomi severi hu inqas komuni. L-okkorrenza ta' newropatija sensorja ta' Grad 1 jew 2, ġeneralment ma tkunx tehtieġ tnaqqis fid-doża. Meta Naveruclif jintuża bħala monoterapija, jekk tiżviluppa newropatija sensorja ta' Grad 3, hu rrakkomandat li l-kura għandha titwaqqaf sakemm il-marda ssir ta' Grad 1 jew 2 segwita minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet l-oħra kollha ta' Naveruclif (ara sezzjoni 4.2). Għall-użu flimkien ta' Naveruclif ma' gemcitabine, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oġġla, waqqaf Naveruclif; kompli l-kura b'gemcitabine bl-istess doża. Erġa' kompli b'paclitaxel b'doża mnaqqa meta n-newropatija periferali titjib għal Grad 0 jew 1 (ara sezzjoni 4.2). Għal użu kombinat ta' Naveruclif u carboplatin, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oġġla, il-kura għandha titwaqqaf sakemm ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1, segwit minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet sussegwenti kollha ta' Naveruclif u carboplatin (ara sezzjoni 4.2).

Sepsis

Sepsis ġiet irrappurtata f'rata ta' 5% f'pazjenti bi jew mingħajr newtropenija li rċiew nanopartiċelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine. Kumplikazzjonijiet minħabba l-kanċer sottostanti tal-frixa, b'mod speċjali l-ostruzzjoni tal-marrara jew il-preżenza ta' stent tal-marrara, ġew identifikati bħala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jitlagħlu d-deni (irrispettivament mill-għadd tan-newtrofili), ibda l-kura b'antibijotiċi broad spectrum. Għal newtropenija bid-deni, waqqaf Naveruclif u gemcitabine sakemm jgħaddi d-deni u $ANC \geq 1,500$ ċellula/mm³, imbagħad erġa' ibda l-kura b'livelli ta' doża mnaqqa (ara sezzjoni 4.2).

Pulmonite

Kien hemm pulmonite f'1% tal-pazjenti meta n-nanopartiċelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel intużaw bħala monoterapija u f'4% meta n-nanopartiċelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel intużaw flimkien ma' gemcitabine. Immonitorja mill-qrib il-pazjenti kollha għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Wara li teskludi etjoloġija infettiva u wara li tagħmel dijanjosi ta'

pulmonite, waqqaf il-kura b'Naveruclif u gemcitabine b'mod permanenti u ibda mill-ewwel il-kura u l-mizuri xierqa ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Minhabba li t-tossiċità ta' paclitaxel tista' tiżdied b'indeboliment tal-fwied, l-ghoti ta' Naveruclif f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandu jsir b'attenzjoni. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tossiċità, partikularment minhabba majelosoppressjoni; dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' majelosoppressjoni profonda.

Naveruclif mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkollhom bilirubina totali ta' $> 5 \times \text{ULN}$ jew AST $> 10 \times \text{ULN}$. Flimkien ma' dan, Naveruclif mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$ u AST ta' $\leq 10 \times \text{ULN}$) (ara sezzjoni 5.2).

Kardjotossiċità

Rapporti rari ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug kienu osservati fost individwi li kienu qed jingħataw nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu esposti għal prodotti mediċinali kardjotossiċi fil-passat. bħal anthracyclines jew kellhom storja medika kardijaka diġà eżistenti. Għaldaqstant, il-pazjenti li jkunu qed jingħataw Naveruclif, għandhom ikunu mmonitorjati bl-attenzjoni għal xi avvenimenti kardijaċi.

Metastasi fis-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

L-effettività u s-sigurtà ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel f'pazjenti b'metastasi fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) ma kinux stabbiliti. Il-metastasijiet tas-CNS mhumiex ġeneralment ikkontrollati tajjeb bil-kimoterapija sistemika.

Sintomi gastrointestinali

Jekk il-pazjenti jkollhom dardir, rimettar u dijarea wara l-ghoti ta' Naveruclif, jistgħu jkunu kkurati b'anti-emetiċi jew sustanzi konstipanti li s-soltu wiehed juża.

Disturbi fl-għajnejn

Ġiet irrappurtata edima makulari ċistojde (CMO) f'pazjenti trattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Pazjenti b'indeboliment fil-vista għandhom fil-pront jagħmlu eżami oftalmologiku komplet. F'każ li jinstab li qed ibatu minn CMO, it-trattament b'Naveruclif għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti ta' 75 sena jew iktar

Għal pazjenti ta' 75 sena jew iktar, ma ntwera l-ebda benefiċċju għal kura kombinata b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u gemcitabine meta mqabbla ma' gemcitabine mogħti waħdu. F'pazjenti anzjani hafna (≥ 75 sena) li rċievew nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u gemcitabine, kien hemm inċidenza oġġla ta' reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għall-waqfien tal-kura, inklużi tossiċitajiet ematologiċi, newropatija periferali, nuqqas ta' aptit u deidrazzjoni. Pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa li għandhom 75 u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa għall-abbiltà tagħhom li jittolleraw Naveruclif flimkien ma' gemcitabine b'konsiderazzjoni speċjali għall-istat ta' prestazzjoni, komorbożitajiet u riskju oġġla ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Oħrajn

Għalkemm dejta limitata hi disponibbli, ma ntwerwa l-ebda benefiċċju ċar f'termini ta' sopravivenza globali fit-tul f'pazjenti b'adenokarcinoma pankreatika b'livelli normali ta' CA 19-9 qabel il-bidu tal-kura b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u gemcitabine (ara sezzjoni 5.1).

Erlotinib m'għandux jingħata flimkien ma' Naveruclif u gemcitabine (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-metaboliżmu ta' paclitaxel hu kkatalizzat, parzjalment, mill-isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4 ta' ċitokrom P450 (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, fl-assenza ta' studju PK dwar interazzjoni bejn medicina u oħra, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti paclitaxel fl-istess hin ma' medicini li huma magħrufa li jinibixxu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. ketoconazole u antifungali oħrajn ta' imidazole, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, u nelfinavir) minhabba li t-tossiċità ta' paclitaxel tista' tiżdied minhabba esponiment ta' paclitaxel ikbar. Meta paclitaxel jingħata fl-istess hin ma' medicini li huma magħrufa li jinduċu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) mhuwiex rakkomandat minhabba li l-effikaċja tista' tiġi compromessa minhabba esponimenti ta' paclitaxel iktar baxxi.

Paclitaxel u gemcitabine ma jużawx l-istess passaġġ metaboliku. It-tneħħija ta' Paclitaxel tiġi stabbilita primarjament mill-metaboliżmu medjat minn CYP2C8 u CYP3A4 segwita mit-tneħħija mill-marrara, filwaqt li gemcitabine jiġi ddiżattivat minn cytidine deaminase segwit mit-tneħħija mill-awrina. Interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn Naveruclif u gemcitabine ma ġewx evalwati fil-bnedmin.

Twettaq studju farmakokinetiku b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar. Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin.

Naveruclif hu indikat bħala monoterapija għal kanċer tas-sider, flimkien ma' gemcitabine għal adenokarcinoma tal-frixa, jew flimkien ma' carboplatin għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (ara sezzjoni 4.1).

Naveruclif ma għandux jintuża flimkien ma' sustanzi oħra kontra l-kanċer.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul il-kura u għal mill-inqas sitt xhur wara l-aħħar doża ta' Naveruclif. Pazjenti rġiel bi shab nisa li jista' jkollhom it-tfal huma mwissija biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnisssu t-tfal waqt it-trattament b'Naveruclif u għal mill-inqas tliet xhur wara l-aħħar doża ta' Naveruclif.

Tqala

Hemm informazzjoni limitata hafna dwar l-użu ta' paclitaxel waqt it-tqala fil-bniedem. Paclitaxel hu ssuspettat li jista' jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jsirihom test

tat-tqala qabel ma jibdedw it-trattament b'Naveruclif. Naveruclif m'ghandux jintuza waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal u li ma jkunux qed jużaw kontraċettiv effettiv, hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'paclitaxel minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew imnehhija fil-halib ta' firien li jkunu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf jekk paclitaxel jiġix eliminat mill-halib tas-sider fil-bniedem. Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jkunu qed jerdgħu, Naveruclif hu kontra-indikat waqt it-treddigh. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament.

Fertilità

In-nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel jikkagunaw infertilità fil-firien maskili (ara sezzjoni 5.3). Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, il-fertilità fl-irġiel u n-nisa tista' tiġi kompromessa. Il-pazjenti rġiel għandhom jieħdu parir dwar il-ħażna tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija b'Naveruclif.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Paclitaxel f'it li xejn għandu effett jew għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Paclitaxel jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal gheja (komuni ħafna) u sturdament (komuni) li jistgħu jkollhom effett ħażin fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex la jsuqu u l-anqas iħaddmu magni jekk iħossuhom għajjenin jew storduti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni assoċjati mal-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel kienu newtropenija, newropatija periferali, artralġja/mijalġja u disturbi gastrointestinali.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 6 telenka reazzjonijiet avversi ma' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel bħala monoterapija fi kwalunkwe doża fi kwalunkwe indikazzjoni matul il-provi kliniċi (N = 789), nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine għal adenokarcinoma tal-frixa mill-prova klinika ta' fażi III (N = 421), nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' carboplatin għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar mill-prova klinika ta' fażi III (N = 514) u mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-rezzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi rrapportati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel

	Monoterapija (N = 789)	Terapija flimkien ma' gemcitabine (N = 421)	Terapija flimkien ma' carboplatin (N = 514)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			

<i>Komuni:</i>	Infezzjoni, infezzjoni fl-apparat urinarju, follikulite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, kandidjaži, sinusite	Sepsis, pnemonja, kandidjaži tal-ħalq	Pnemonja, bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, infezzjoni fl-apparat urinarju
<i>Mhux komuni:</i>	Sepsis ¹ , sepsis newtopenika ¹ , pnemonja, kandidjaži tal-ħalq, nażofaringite, ċellulite, herpes simplex, infezzjoni virali, herpes zoster, infezzjoni fungali, infezzjoni marbuta mal-kateter, infezzjoni fis-sit tal-injezzjoni		Sepsis, kandidjaži tal-ħalq
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			
<i>Mhux komuni:</i>	Nekrozi tat-tumur, uġiġħ metastatiku		
Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika			
<i>Komuni ħafna:</i>	Soppressjoni tal-mudullun, newtopenija, tromboċitopenija, anemija, lewkopenija, limfopenija	Newtopenija, tromboċitopenija, anemija	Newtopenija ³ , tromboċitopenija ³ , anemija ³ , lewkopenija ³
<i>Komuni:</i>	Newtopenija bid-deni	Panċitopenija	Newtopenija bid-deni, limfopenija
<i>Mhux komuni:</i>		Purpura trombotika tromboċitopenika	Panċitopenija
<i>Rari:</i>	Panċitopenija		
Disturbi fis-sistema immuni			
<i>Mhux komuni:</i>	Sensittività eċċessiva		Sensittività eċċessiva għall-medicina, sensittività eċċessiva
<i>Rari:</i>	Sensittività eċċessiva severa ¹		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
<i>Komuni ħafna:</i>	Anoressija	Deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit, ipokalmija	Nuqqas ta' aptit
<i>Komuni:</i>	Deidrazzjoni, nuqqas ta' aptit, ipokalmija		Deidrazzjoni
<i>Mhux komuni:</i>	Ipofofatemija, żamma tal-fluwidu, ipoalbuminemija, polidipsja, iperglicemija, ipokalcimija, ipoglicemija, iponatremija		
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindrome ta' lisi tat-tumur ¹		
Disturbi psikjatriċi			
<i>Komuni ħafna:</i>		Dipressjoni, insomnija	
<i>Komuni:</i>	Dipressjoni, insomnija, ansjetà	Ansjetà	
<i>Mhux komuni:</i>	Irrekwitezza		Insomnija
Disturbi fis-sistema nervuża			
<i>Komuni ħafna:</i>	Newropatija periferali, newropatija, ipoestesija, parasteżija	Newropatija periferali, sturdament, uġiġħ ta' ras, disgewżja	Newropatija periferali
<i>Komuni:</i>	Newropatija sensorja periferali, sturdament, newropatija tal-moviment tad-dirġajn u s-saqajn, atassja, uġiġħ ta' ras, disturb tas-sensi, ngħas tqil, disgewżja		Sturdament, uġiġħ ta' ras, disgewżja,

<i>Mhux komuni:</i>	Polinewropatija, assenza ta' riflessi, sinkope, sturdament li jiddependi mill-pożizzjoni, diskinesja, hyporeflexia, newralġija, uġigh newropatiku, roġhda, ma tibqax thoss normali	Paralisi tas-VII nerv	
<i>Mhux maghruf:</i>	Palsi multipli tan-nervituri tal-kranju ¹		
Disturbi fl-ghajnejn			
<i>Komuni:</i>	Vista mċajpra, žieda fl-ammont ta' dmugh, ghajnejn xotti, keratoconjunctivitis sicca, madarosis	Žieda fl-ammont ta' dmugh	Vista mċajpra
<i>Mhux komuni:</i>	Tara inqas ċar, vista mhix normali, irritazzjoni fl-ghajnejn, uġigh fl-ghajnejn, konguntivite, disturb tal-vista, ħakk fl-ghajnejn, keratite	Edema makulari ċistojde	
<i>Rari:</i>	Edema makulari ċistojde ¹		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			
<i>Komuni:</i>	Vertiġni		
<i>Mhux komuni:</i>	Žanżin fil-widnejn, uġigh fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb			
<i>Komuni:</i>	Arritmija, takikardija, takikardija supraventrikulari	Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, takikardija	
<i>Rari:</i>	Waqfien kardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, disfunzjoni ventrikulari fuq ix-xellug, imblokk atrijoventrikulari ¹ , bradikardija		
Disturbi vaskulari			
<i>Komuni:</i>	Pressjoni għolja, limfoedema, fwawar, fwawar bis-šhana	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni baxxa, pressjoni tad-demmm taqa' meta wiehed iqum bilwieqfa, kesha periferali	Fwawar	Fwawar
<i>Rari:</i>	Trombożi		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
<i>Komuni ħafna:</i>		Qtuġh ta' nifs, tinfaraġ, sogħla	Qtuġh ta' nifs
<i>Komuni:</i>	Pulmonite interstizjali ² , qtuġh ta' nifs, tinfaraġ, uġigh faringolarinġejali, sogħla, rinite, tnixxija żejda mill-immieher	Pulmonite, kongestjoni nažali	Emoptisi, tinfaraġ, sogħla
<i>Mhux komuni:</i>	Emboli pulmonari, tromboemboliżmu pulmonari, ħruġ ta' likwidu mill-plewra, qtuġh ta' nifs bl-istrapazz, kongestjoni tas-sinus, tnaqqis fil-ħsejjes tan-nifs, sogħla bil-katarru, rinite allergika, tinħanaq, kongestjoni nažali, nixfa nažali, tharħir	Gerżuma xotta, nixfa nažali	Pulmonite
<i>Mhux maghruf:</i>	Paresi tal-kordi vokali ¹		

Disturbi gastro-intestinali			
<i>Komuni hafna:</i>	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, stomatite	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, uġiġ addominali, uġiġ fin-naha ta' fuq tal-addome	Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza
<i>Komuni:</i>	Mard tar-rifluss gastroesofagali, dispepsja, uġiġ addominali, nefha tal-addome, uġiġ fin-naha ta' fuq tal-addome, ipoestesija orali	Ostruzzjoni intestinali, kolite, stomatite, ħalq xott	Stomatite, dispepsja, problemi biex tibra', uġiġ addominali
<i>Mhux komuni:</i>	Emorragija tar-rektum, problemi biex tibra', gass, glossodinja, ħalq xott, uġiġ tal-ħanek, ippurgar mahlul, esofagite, uġiġ fin-naha t'isfel tal-addome, ulċeri fil-ħalq, uġiġ fil-ħalq		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
<i>Komuni:</i>		Kolangite	Iperbilirubinemija
<i>Mhux komuni:</i>	Epatomegalija		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
<i>Komuni hafna:</i>	Alopeċja, raxx	Alopeċja, raxx	Alopeċja, raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer, eritema, tibdil fil-kulur/pigmentazzjoni tad-dwiefer, il-ġilda tiskura, onikolisi, tibdil fid-dwiefer	Ħakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer	Ħakk, disturbi fid-dwiefer
<i>Mhux komuni:</i>	Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl, urtikarja, uġiġ fil-ġilda, ħakk ġeneralizzat, raxx pruritiku, disturbi fil-ġilda, disturbi tal-pigmentazzjoni, iperidrozi, onikomadesi, raxx bil-ħmura, , raxx ġeneralizzat, dermatite, għaraq matul il-lejl, raxx makulopapulari, vitiligo, ipotrikosi, sensittività fil-baži tad-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, raxx makulari, raxx papulari, leżjonijiet fil-ġilda, wiċċ minfuħ		Il-ġilda titqaxxar, dermatite allergika, urtikarja
<i>Rari hafna:</i>	Sindrome ta' Stevens-Johnson ¹ , nekrolisi epidermali tossika ¹		
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindromu tal-eritrodisasteżija palmari-plantari ^{1,4} , skleroderma tal-ġilda ¹		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
<i>Komuni hafna:</i>	Artralġja, mijaġġja	Artralġja, mijaġġja, uġiġ fl-estrematajiet	Artralġja, mijaġġja
<i>Komuni:</i>	Uġiġ fid-dahar, uġiġ fl-estrematajiet, uġiġ fl-għadam, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġ fir-riglejn jew fid-dirghajn	Dgħufija fil-muskoli, uġiġ fl-għadam	Uġiġ fid-dahar, uġiġ fl-estrematajiet, uġiġ muskuloskelettriku

<i>Mhux komuni:</i>	Ugħigh fil-qafas tas-sider, dgħufija fil-muskoli, ugħigh fl-ghonq, ugħigh bejn il-koxxa u ż-żaqq, spażmi tal-muskoli, ugħigh muskuloskeletaliku, ugħigh fil-ġenb tal-ġisem, skumdità fir-riglejn jew fid-dirghajn, dgħufija fil-muskoli		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
<i>Komuni:</i>		Insuffiċjenza akuta fil-kliewi	
<i>Mhux komuni:</i>	Demm fl-awrina, ugħigh u diffikultà biex tagħmel l-awrina, pollakijurja, tghaddi awrina bil-lejl, tagħmel ammont eċċessiv ta' awrina, inkontinenza tal-awrina	Sindrome emolitiku uremiku	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
<i>Mhux komuni:</i>	Ugħigh fis-sider		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
<i>Komuni hafna:</i>	Gheja kbira, telqa, deni	Gheja kbira, telqa, deni, edema periferali, tertir ta' bard	Gheja kbira, telqa, edema periferali
<i>Komuni:</i>	Thossok ma tiflahx, letargija, dgħufija, edema periferali, infjammazzjoni tal-mukoża, ugħigh, tkexxix ta' bard, edema, nuqqas ta' effiċjenza fix-xogħol, ugħigh fil-qafas tas-sider, mard jixbah l-influwenza, deni qawwi	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni	Deni, ugħigh fil-qafas tas-sider
<i>Mhux komuni:</i>	Skonfort fil-qafas tas-sider, timxi b'mod anormali, nefha, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni		Infjammazzjoni tal-mukoża, ħruġ tal-mediċina mis-sit tal-infuzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, raxx fis-sit tal-infuzjoni
<i>Rari:</i>	Ħruġ tal-mediċina tal-infuzjoni mill-vina		
Investigazzjonijiet			
<i>Komuni hafna:</i>		Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase	
<i>Komuni:</i>	Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, tnaqqis fl-ematokrit, tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm, żieda fit-temperatura tal-ġisem, żieda fil-gamma-glutamyltransferase, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm	Żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubina fid-demm, żieda fil-krejinina fid-demm	Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm

<i>Mhux komuni:</i>	Żieda fil-pressure tad-demmi, żieda fil-piż, żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demmi, żieda tal-kreatinina fid-demmi, żieda tal-glucose fid-demmi, żieda tal-phosphorus fid-demmi, tnaqqis ta' potassium fid-demmi, żieda fil-bilirubina		
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
<i>Mhux komuni:</i>	Kontużjoni		
<i>Rari:</i>	Fenomeni tar- <i>recall</i> tar-radjazzjoni; pulmonite tar-radjazzjoni		

¹ Kif irrappurtat fis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' injezzjoni b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel.

2 Il-frekwenza ta' pulmonite hija kkalkulata fuq bażi ta' dejta f'1,310 pazjent fi provi kliniċi li rċievew monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel għall-kanċer fis-sider u għal indikazzjonijiet oħra.

3 Abbażi ta' evalwazzjonijiet li saru mil-laboratorju: grad massimu ta' majelosoppressjoni (popolazzjoni kkurata).

4 F'xi pazjenti li kienu esposti għal capecitabine qabel.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Din it-taqsimha fiha l-iktar reazzjonijiet avversi komuni u klinikament rilevanti li huma marbuta ma' injezzjoni b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel.

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'229 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider li ġew ikkurati b'260 mg/m² ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel darba kull tliet ġimgħat fl-istudju kliniku importanti hafna ta' fażi III (Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel).

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'421 pazjent b'kanċer metastatiku tal-frixa li ġew ikkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine (125 mg/m² ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine b'doża ta' 1000 mg/m² li nġhatat fi Granet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata) u f'402 pazjenti kkurati b'monoterapija ta' gemcitabine li kienu qed jirċievu kura sistemika inizjali għal adenokarċinoma metastatika tal-frixa (nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine).

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f'514-il pazjent b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li ġew trattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' carboplatin (100 mg/m² nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel mogħti fil-Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum flimkien ma' carboplatin mogħti f'Jum 1 ta' kull ċiklu) fil-prova klinika ta' fażi III ikkontrollata li fiha l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin). Tossicità għal taxane irrappurtata mill-pazjenti ġiet evalwata bl-użu tal-4 sottoskali tal-kwestjonarju dwar l-Evalwazzjoni Funzjonali tat-Terapija Kontra l-Kanċer (Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)) għal Taxane. Bl-użu ta' analiżi ta' kejl ripetut, 3 mill-4 sottoskali (newropatija periferali, uġiġ tal-idejn/saqajn, u smiġh) kienu favur nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin ($p \leq 0.002$). Għas-sottoskala l-oħra (edema), ma kien hemm l-ebda differenza fil-partijiet tal-istudju dwar il-kura.

Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Sepsis kienet irrappurtata b'rata ta' 5% f'pazjenti, bi jew mingħajr newtropenija, li rċievew nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine waqt it-twertieq ta' prova dwar adenokarċinoma tal-frixa. Mit-22 każ ta' sepsis irrappurtat f'pazjenti trattati b'nanoparticelli ta'

albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 5 kellhom riżultat fatali. Kumplikazzjonijiet minhabba kanċer sottostanti tal-frixa, b'mod speċjali ostruzzjoni fil-marrara jew il-preżenza ta' stent fil-marrara, ġew identifikati bħala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jaqbd u d-deni (irrispettivament mill-ghadd tan-newtrofili), ibda l-kura b'antibijotiċi tat-tip broad spectrum. Għal newtopenija bid-deni, waqqaf Naveruclif u gemcitabine sakemm jghaddi d-deni u $ANC \geq 1,500$ ċellula/mm³, imbagħad erġa' ibda l-kura b'livelli ta' doża mnaqqa (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

F'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, in-newtopenija kienet l-iktar tossiċità ematoloġika notevoli (irrapportata f'79% tal-pazjenti) u kienet reversibbli fi żmien qasir u skont id-doża; il-lewkopenija kienet irrapportata f'71% tal-pazjenti. Kien hemm newtopenija ta' Grad 4 (< 500 ċellula/mm³) f'9% tal-pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Newtopenija bid-deni seħħet f'erba' pazjenti fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. L-anemija (Hb <10 g/dl) kienet osservata f'46% tal-pazjenti li kienu fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u kienet severa (Hb <8 g/dl) fi tliet każijiet. Il-limfopenija kienet osservata f'45% tal-pazjenti.

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Tabella 7 tipprovdi l-frekwenza u s-severità tal-anormalitajiet ematoloġiċi osservati fil-laboratorju għal pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine jew b'gemcitabine waħdu.

Tabella 7: Anormalitajiet ematoloġiċi osservati fil-laboratorju fil-prova dwar adenokarcinoma tal-frixa

	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (125 mg/m ²)/ gemcitabine		Gemcitabine	
	Gradi 1-4 (%)	Gradi 3-4 (%)	Gradi 1-4 (%)	Gradi 3-4 (%)
Anemija ^{a,b}	97	13	96	12
Newtopenija ^{a,b}	73	38	58	27
Tromboċitopenija ^{b,c}	74	13	70	9

a 405 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

b 388 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b'gemcitabine

c 404 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine/carboplatin

Anemija u tromboċitopenija kienu rrapportati b'mod aktar komuni fil-parti tal-istudju dwar nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine milli fil-parti tal-istudju dwar Taxol u carboplatin (54% kontra 28% u 45% kontra 27% rispettivament).

Disturbi fis-sistema nervuża

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine-kanċer metastatiku tas-sider

B'mod ġenerali, il-frekwenza u s-severità tan-newrotossiċità kienet tiddependi mid-doża f'pazjenti li kienu qed jingħataw nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine. Newropatija periferali (ġeneralment newropatija sensorja ta' Grad 1 jew 2) kienet osservata fi 68% tal-pazjenti li kienu fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, b'10% li kienu ta' Grad 3, u l-ebda każ ta' Grad 4.

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Għal pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, il-hin medjan għall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 kienet ta' 140 ġurnata. Il-hin medjan għat-titjib b'mill-inqas grad 1 kien ta' 21 ġurnata, u l-hin medjan biex titjib minn newropatija ta' Grad 3 għal Grad 0 jew 1 kien ta' 29 ġurnata. Mill-pazjenti li kellhom il-kura interrotta minhabba newropatija periferali, 44% (31/70 pazjent) kienu kapaċi jkomplu b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel b'doża mnaqqsa. L-ebda pazjent ikkurat b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine ma kellu newropatija periferali ta' Grad 4.

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/carboplatin

Għal pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux žgħar ikkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin, il-medjan taż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 assoċjata mal-kura kien ta' 121 jum, u l-medjan taż-żmien għal titjib minn newropatija periferali ta' Grad 1 assoċjata mal-kura kien ta' 38 jum. L-ebda pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u carboplatin ma kellhom newropatija periferali ta' Grad 4.

Disturbi fl-għajnejn

Kien hemm rapporti rari waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista minhabba edema makulari ċistojde matul il-kura b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine

Pulmonite ġiet irrappurtata f'rata ta' 4% bl-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine. Mis-17-il każ ta' pulmonite rrapportati f'pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, 2 kellhom riżultat fatali. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' pulmonite.

Wara li teskludi etjoloġija infettiva u wara li tagħmel dijanjosi ta' pulmonite, waqqaf il-kura b'Naveruclif b'mod permanenti u gemcitabine u ibda mill-ewwel il-kura u l-miżuri xierqa ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi gastro-intestinali

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

Kien hemm nawjsa f'29% tal-pazjenti u dijarea f'25% tal-pazjenti.

Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

Alopeċja kienet osservata f'> 80% ta' pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' każi ta' alopeċja seħħew f'inqas minn xahar wara li bdew nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel. Telf notevoli ta' xagħar $\geq 50\%$ hu mistenni għall-maġġoranza ta' pazjenti li jkollhom alopeċja.

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

Kien hemm artralġja fi 32% tal-pazjenti li kienu fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, u kienet severa f'6% tal-każijiet. Il-majalġja seħħet f'24% tal-pazjenti li kienu fuq nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, u kienet severa f'7% tal-każijiet.

Normalment is-sintomi ma damux, tipikament bdew tlett ijiem wara l-ghoti ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u fiequ fi zmien gimgha.

Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Monoterapija b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel-kanċer metastatiku tas-sider

Astenja/gheja kbira kienu rrapportati f' 40% tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudju kkonsista minn 106 pazjenti, li 104 minnhom kienu pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 5.1). Kull pazjent esperjenza tal-inqas reazzjoni avversa 1. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu newtopenija, anemija, lewkopenija u deni. Reazzjonijiet avversi serji rrapportati f' aktar minn 2 pazjenti kienu deni, uġigh fid-dahar, edema periferali u rimettar. Ma ġie identifikat l-ebda sinjal ġdid ta' sigurtà fin-numru limitat ta' pazjenti pedjatriċi ttrattati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel u l-profil tas-sigurtà kien simili għal dak tal-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' paclitaxel. Fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib. Il-kura għandha tkun immirata lejn it-tossiċitajiet antiċipati magħguri, li huma t-trażżin tal-mudullun, l-mukożite u n-newropatija periferali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, alkaloidi tal-pjanti u prodotti naturali oħrajn, taxanes, kodiċi ATC: L01CD01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Paclitaxel hu sustanza kontra l-mikrotubuli li tgħin fil-bini ta' mikrotubuli minn *dimers* tat-tubulin u tistabbilizza l-mikrotubuli billi tfixxkel id-dipolimerizzazzjoni. Din l-istabbiltà tirriżulta fl-inibizzjoni tar-riorganizzazzjoni dinamika normali tax-xibka tal-mikrotubuli li hi essenzjali għal *interphase* vitali u l-funzjonijiet ċellulari mitotiċi. Flimkien ma' dan, paclitaxel jikkawża sfilati jew "qatet" anormali ta' mikrotubuli tul iċ-ċiklu kollu taċ-ċellula, kif ukoll *asters* multipli ta' mikrotubuli waqt il-mitosi.

Naveruclif fih nanoparticelli b'daqg ta' madwar 180 nm, magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, fejn paclitaxel ikun preżenti fi stat mhux ikkristallizzat, amorf. Meta jinghata ġol-vina, in-nanoparticelli jinfirdu malajr f'kumpleksi ta' paclitaxel li jistgħu jinħallu, li jehlu mal-albumina, b'daqg ta' madwar 10 nm. Hu magħruf li l-albumina hija involuta fit-transċitosi kaveolari endoteljali tal-komponenti tal-plażma, u studji *in vitro* wrew li l-preżenza tal-albumina tiffacilita t-trasport ta' paclitaxel minn naħa għall-oħra taċ-ċelluli endoteljali. Hu maħsub li dan it-trasport kaveolari mtejjeb transendoteljali hu mmedjat mir-riċettur tal-albumina gp-60, u li hemm akkumulazzjoni mtejjba ta' paclitaxel fiż-żona tat-tumur minħabba l-proteina li teħel mal-albumina Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine (SPARC).

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tas-sider

Informazzjoni fuq 106 pazjent li ngabret minn żewġ studji ta' fergħa waħda *open-label* u minn 454 pazjent mhux magħżula li kienu kkurati fi studju komparattiv ta' Fażi III, hija disponibbli biex issostni l-użu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel f'kanċer metastatiku tas-sider. Din l-informazzjoni hi pprezentata hawn taht.

Studji ta' fergħa waħda open-label

Fi studju wieħed, in-nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel ingħataw bħala infużjoni fuq perijodu ta' 30 minuta f'doża ta' 175 mg/m² lil 43 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider. Fit-tieni prova, intużat doża ta' 300 mg/m² bħala infużjoni fuq perijodu ta' 30 minuta fi 63 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider. Il-pazjenti li kienu kkurati ma ħadux minn qabel sterojdi jew appoġġ ippjanat ta' G-CSF. Iċ-ċikli ngħataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Ir-rati ta' rispons fil-pazjenti kollha kienu ta' 39.5% (95% CI: 24.9% - 54.2%) u 47.6% (95% CI: 35.3% - 60.0%), rispettivament. Iż-żmien medjan tar-rispons għall-kura tal-marda kien ta' 5.3 xhur (175 mg/m²; 95% CI: 4.6 – 6.2 xhur) u 6.1 xhur (300 mg/m²; 95% CI: 4.2 – 9.8 xhur).

Studju każwali komparattiv

Din il-prova klinika f'hafna ċentri saret f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, li kienu kkurati kull 3 ġimgħat b'paclitaxel waħdu, jew bħala paclitaxel ibbażat fuq is-solvent 175 mg/m² mogħti bħala infużjoni ta' 3 sigħat bi premedikazzjoni biex tiġi evitata s-sensittività eċċessiva (N = 225), jew bħala nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel 260 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ta' 30 minuta mingħajr premedikazzjoni (N = 229).

Erbgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom indeboliment fl-istat tal-prestazzjoni (ECOG 1 jew 2) fil-bidu tal-istudju; 79% kellhom metastasi vixxerali; u 76% kellhom > 3 siti ta' metastasi. Erbatax fil-mija tal-pazjenti ma kinux ħadu kimoterapija fil-passat; 27% kienu ħadu l-kimoterapija biss bħala kura addizzjonali, 40% kellhom metastasi biss, u 19% kellhom kemm metastasi kif ukoll kura addizzjonali. Disgħa u ħamsin fil-mija rċiew il-prodott mediċinali li kien qed ikun studjat bħala t-tieni terapija jew iktar mit-tieni terapija. Sebgha u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu esposti fil-passat għal anthracyclines.

Riżultati għar-rata tar-rispons totali u iż-żmien għall-progressjoni tal-marda, u s-sopravivenza mingħajr progressjoni u s-sopravivenza għall-pazjenti li kienu qed jirċievu > terapija tal-ewwel għażla, huma mnizzla hawn taht.

Tabella 8: Riżultati għar-rata tar-rispons totali, iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-marda u s-sopravivenza mingħajr progressjoni, hekk kif evalwata mill-investigatur

Effikaċja varjabbli	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (260 mg/m ²)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (175 mg/m ²)	valur-p
<i>Rata ta' rispons [95% CI] (%)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	26.5 [18.98, 34.05] (n = 132)	13.2 [7.54, 18.93] (n = 136)	0.006 ^a
<i>*Żmien medjan għall-progressjoni tal-marda [95% CI] (ġimgħat)</i>			

Effikaċja varjabbli	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (260 mg/m ²)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (175 mg/m ²)	valur-p
> Terapija tal-ewwel għażla	20.9 [15.7, 25.9] (n n = 131)	16.1 [15.0, 19.3] (n = 135)	0.011 ^b
<i>*Medjan tal-progressjoni tas-sopravivenza hielsa [95% CI] (gimghat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	20.6 [15.6, 25.9] (n n = 131)	16.1 [15.0, 18.3] (n n = 135)	0.010 ^b
<i>*Sopravivenza [95% CI] (gimghat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	56.4 [45.1, 76.9] (n n = 131)	46.7 [39.0, 55.3] (n n = 136)	0.020 ^b

*Din l-informazzjoni hi bbażata fuq ir-Rapport dwar Studju Klinik: CA012-0 Addendum bid-data finali (23 ta' Marzu, 2005)

^a Chi-squared test

^b Log-rank test

Mitejn u disgha u ghoxrin pazjent ikkurati b' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel fil-prova klinika każwali u kkontrollata li kienu evalwati għas-sigurtà. In-newtrossicità għal paclitaxel kienet evalwata permezz ta' titjib bi grad wiehed għall-pazjenti li kellhom newropatija periferali ta' Grad 3 fi kwalunkwe hin matul it-terapija. Il-kors naturali tan-newropatija periferali għar-rizoluzzjoni għal-linja bażi minhabba tossicità kumulattiva ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel wara >6 korsijiet ta' kura ma kienx evalwat u għadu mhux magħruf.

Adenokarcinoma tal-frixa

Studju multicentriku, multinazzjonali, u open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, twettaq fi 861 pazjent biex jiġu pparagunati nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine ma' monoterapija b' gemcitabine bħala l-kura primarja f' pazjenti b' adenokarcinoma metastatika tal-frixa. In-nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel ingħataw lill-pazjenti (N = 431) bħala infużjoni ġol-vina fuq perijodu ta' 30-40 minuta b' doża ta' 125 mg/m² segwit minn gemcitabine bħala infużjoni ġol-vina fuq perijodu ta' 30-40 minuta b' doża ta' 1000 mg/m² mogħtija f' Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ciklu ta' 28-ġurnata. Fil-parti tal-istudju dwar kura comparator, monoterapija b' gemcitabine ingħatat lill-pazjenti (N = 430) skont id-doża u l-kors irrakkomandati. Il-kura ngħatat sakemm seħhet il-progressjoni tal-marda jew tfaċċat tossicità inaċċettabbli. Mill-431 pazjent b' adenokarcinoma tal-frixa li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel flimkien ma' gemcitabine, il-parti l-kbira tagħhom (93%) kienu bojod, 4% kienu suwed u 2% kienu Asjatiċi. 16% kellhom Stat tal-Prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) ta' 100; 42% kellhom KPS ta' 90; 35% kellhom KPS ta' 80; 7% kellhom KPS ta' 70; u <1% tal-pazjenti kellhom KPS ta' inqas minn 70. Pazjenti b' riskju kardjovaskulari għoli, li kellhom fil-passat mard tal-arterji periferali u/jew ta' disturbi fit-tessut konnettiv u/jew mard interstizjali tal-pulmun, ġew esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti rċievu kura ta' tul medjan ta' 3.9 xhur fil-parti tal-istudju b' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine u 2.8 xhur fil-parti tal-istudju b' gemcitabine. 32% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine meta mqabbla ma' 15% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b' gemcitabine irċievu kura ta' 6 xhur jew aktar. Għall-popolazzjoni kkurata, il-medjan tal-intensità tad-doża relattiva kienet ta' 75% fil-parti tal-istudju b' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u

paclitaxel/gemcitabine u 85% fil-parti tal-istudju b'gemcitabine. Il-medjan tal-intensità tad-doża relattiva ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxelkienet ta' 81%. Irriżulta medjan oghla tad-doża kumulattiva ta' gemcitabine fil-parti tal-istudju b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine (11,400 mg/m²) meta mqabbel mal-parti tal-istudju b'gemcitabine (9000 mg/m²).

Il-punt ahħari tal-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza globali (OS). Il-punti ahħarin sekondarji ewlenin kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons globali (ORR), it-tnejn evalwati minn evalwazzjoni radjoloġika indipendenti, ċentralizzata, u blinded bl-użu ta' linji gwida ta' RECIST (Verżjoni 1.0).

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja minn studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa (Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel (125 mg/m ²)/gemcitabine (N=431)	Gemcitabine (N=430)
Sopravivenza Globali		
Numru ta' mwiet (%)	333 (77)	359 (83)
Medjan ta' Sopravivenza Globali, xhur (95% CI)	8.5 (7.89, 9.53)	6.7 (6.01, 7.23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0.72 (0.617, 0.835)	
valur-P ^b	<0.0001	
Rata ta' Sopravivenza % (95% CI) wara		
Sena	35% (29.7, 39.5)	22% (18.1, 26.7)
Sentejn	9% (6.2, 13.1)	4% (2.3, 7.2)
Il-75 Percentile ta' Sopravivenza Globali (xhur)	14.8	11.4
Sopravivenza minghajr Progressjoni		
Mewt jew progressjoni, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medjan ta' Sopravivenza minghajr Progressjoni, xhur (95% CI)	5.5 (4.47, 5.95)	3.7 (3.61, 4.04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0.69 (0.581, 0.821)	
valur-P ^b	<0.0001	
Rata ta' Rispons Globali		
Rispons globali kkonfermat shih jew parzjali, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19.1, 27.2	5.0, 10.1
p _{A+G/pG} (95% CI)	3.19 (2.178, 4.662)	
valur-P (chi-square test)	<0.0001	

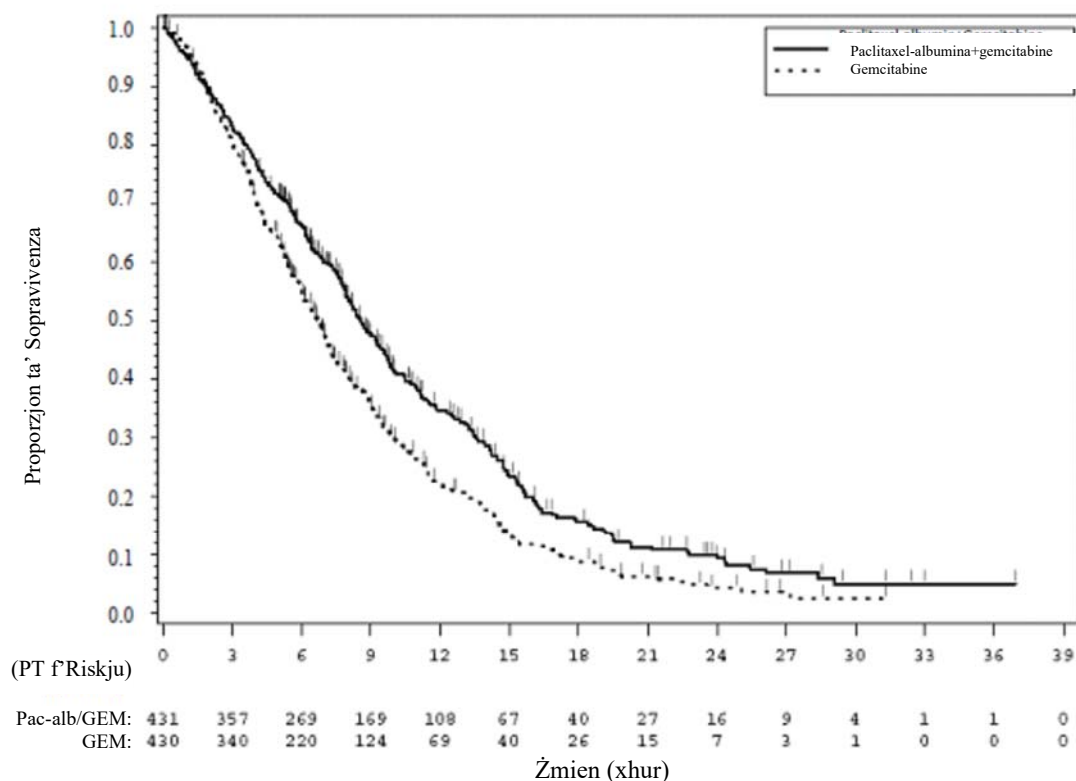
CI = interval ta' kunfidenza, HR_{A+G/G} = proporzjon ta' periklu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel+gemcitabine/gemcitabine, p_{A+G/pG} = proporzjon tar-rata ta' rispons tanonoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem+gemcitabine/gemcitabine

^a mudell stratifikat ta' periklu proporzjonali Cox

^b test log-rank stratifikat, stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (l-Amerka ta' Fuq meta mqabbla ma' oħrajn), KPS (70 sa 80 meta mqabbla ma' 90 sa 100), u preżenza ta' metastazi tal-fwied (iva meta mqabbel ma' le).

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel/gemcitabine meta mqabbla ma' gemcitabine wahdu, b'żieda ta' 1.8 xhur fil-medjan tal-OS, tnaqqis globali ta' 28% fir-riskju ta' mewt, 59% ta' titjib fis-sopravivenza wara sena, u titjib ta' 125% fir-rati ta' sopravivenza wara sentejn.

Stampa 1: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)



L-effetti tal-kura fuq l-OS iffavoriet il-parti tal-istudju dwar nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/gemcitabine fil-maġġoranza tas-sottogruppi speċifikati minn qabel (li jinkludu s-sess tal-persuna, KPS, ir-reġjun ġeografiku, il-post primarju tal-kanċer tal-frixa, l-istudju meta tkun saret id-dijanjozi, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied, il-preżenza ta' karċinomatози peritoneali, proċedura Whipple fil-passat, il-preżenza ta' stent fil-marrara fil-linja bażi, il-preżenza ta' metastasi fil-pulmun, u numru ta' postijiet metastatiċi). F'pazjenti ta' ≥ 75 sena fil-partijiet tal-istudju dwar nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/gemcitabine u gemcitabine, il-Proporzjon ta' Periklu tas-sopravivenza (HR) kien ta' 1.08 (95% CI 0.653, 1.797). Għal pazjenti b'linja bażi normali tal-livelli ta' CA 19-9, is-sopravivenza HR kienet ta' 1.07 (95% CI 0.692, 1.661).

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti kkurati b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/gemcitabine kontra gemcitabine wahdu, b'żieda ta' 1.8 xhur fil-medjan tal-PFS.

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Twettaq studju multicentru, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, fuq 1052 pazjent li qatt ma rċievew kimoterapija fil-passat, b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fi Stadju IIIB/IV. L-istudju qabbel nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem flimkien ma' carboplatin kontra paclitaxel ibbażat fuq is-solvent flimkien ma' carboplatin bħala kura primarja f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar. Iktar minn 99% tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 0 jew 1. Pazjenti b'newropatija ta' Grad ≥ 2 li kienet teżisti minn qabel jew b'fatturi ta' riskju mediku serji li kienu jinvolvu kwalunkwe mis-sistemi tal-organi maġġuri ġew esklużi. In-nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem ingħataw lill-pazjenti (N=521) bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'doża ta' 100 mg/m² f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum mingħajr l-ebda premedikazzjoni ta' steroidi u mingħajr profilassi tal-fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti. B'bidu immedjatament wara t-tmiem tal-ġhoti

ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem, carboplatin f' doża ta' AUC = 6 mg•min/mL inghata ġol-vini f' Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent inghata lill-pazjenti (N=531) f' doża ta' 200 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 3 sigħat bi premedikazzjoni standard, immedjatament segwit minn carboplatin mogħti ġol-vina f' AUC = 6 mg•min/mL. Kull mediċina nġhatat f' Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Fiż-żewġ partijiet tal-istudju, il-kura nġhatat sal-progressjoni tal-marda jew l-iżvilupp ta' tossiċità inaċċettabbli. Il-pazjenti rċievew medjan ta' 6 ċikli ta' kura fiż-żewġ partijiet tal-istudju.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kienet ir-rata tar-rispons globali, definit bħala l-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons shih oġġettiv ikkonfermat jew rispons parzjali bbażat fuq evalwazzjoni indipendenti, ċentrali, blinded, bl-użu ta' RECIST (verżjoni 1.0). Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/carboplatin kellhom rata oghla ta' rispons globali b'mod sinifikanti meta mqabbel ma' pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll: 33% kontra 25%, p = 0.005 (Tabella 10). Kien hemm differenza sinifikanti fir-rata ta' rispons globali fil-parti tal-istudju ta' pazjenti kkurati b' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/carboplatin meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar il-kontroll f' pazjenti li kellhom kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar ta' istoloġija skwamuża (N=450, 41% kontra 24%, p<0.001), madankollu din id-differenza ma' rriżultatx f' differenza fil-PFS jew OS. Ma kien hemm l-ebda differenza fl-ORR bejn il-partijiet tal-istudju dwar il-kura f' pazjenti b' istoloġija mhux skwamuża (N=602, 26% vs 25%, p=0.808).

Tabella 10: Rata ta' rispons globali fil-prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li fiha l-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Parametru ta' Effikaċja	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem (100 mg/m ² /ġimgha) + carboplatin (N=521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m ² kull 3 ġimghat) + carboplatin (N=531)
Rata ta' Rispons Globali (Evalwazzjoni Indipendenti)		
Rispons shih jew rispons parzjali globali kkonfermat, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28.6, 36.7	21.2, 28.5
p _A /p _T (95.1% CI)	1.313 (1.082, 1.593)	
Valur p ^a	0.005	

CI = intervall ta' kunfidenza; HR_{A/T} = proporzjon ta' periklu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/carboplatin meta mqabbel ma' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; p_A/p_T = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' paclitaxel/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

^a Il-valur-p hu bbażat fuq chi-square test.

Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (permezz ta' evalwazzjoni blinded minn radjologu) u s-sopravivenza globali bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju dwar il-kura. Analizi sussegwenti tan-noninferjorità twettqet għal PFS u OS, b'marġni ta' noninferjorità speċifikata minn qabel ta' 15%. Il-kriterju ta' noninferjorità ġie ssodisfat kemm għal PFS kif ukoll għal OS bl-upper bound tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% għal proporzjonijiet ta' periklu assoċjati li kien inqas minn 1.176 (Tabella 11).

Tabella 11: Analizijiet ta' noninferjorità f'sopravivenza hielsa mill-progressjoni u sopravivenza globali fi prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Parametru ta' Effikaċja	Nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem (100 mg/m ² /ġimgha) + carboplatin (N=521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m ² kull 3 ġimghat) + carboplatin (N=531)
Sopravivenza hielsa mill-Progressjoni (evalwazzjoni indipendenti)		
Mewt jew progressjoni, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
PFS medjan (95% CI) (xhur)	6.8 (5.7, 7.7)	6.5 (5.7, 6.9)
HR _{A/T} (95% CI)	0.949 (0.830, 1.086)	
Sopravivenza Totali		
Numru ta' mwiet, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
OS medjan (95% CI) (xhur)	12.1 (10.8, 12.9)	11.2 (10.3, 12.6)
HR _{A/T} (95.1% CI)	0.922 (0.797, 1.066)	

CI = intervall ta' kunfidenza; HR_{A/T} = proporzjon ta' periklu ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; p_A/p_T = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

^a Skont il-konsiderazzjonijiet metodoloġiċi tal-EMA għall-punt aħħari PFS, osservazzjonijiet neqsin jew il-bidu ta' terapija ġdida sussegwenti ma ntużawx għall-iċċensurar.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 4.2).

Studju ABI-007-PST-001, studju ta' Fażi 1/2, multiċentriku, open-label, ta' sejbien tad-doża biex jivvaluta s-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja preliminari ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem kull ġimgha fil-pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattarji inkluda total ta' 106 pazjenti li kellhom ≥ 6 xhur sa ≤ 24 sena.

Il-parti ta' Fażi 1 tal-istudju inkludiet total ta' 64 pazjent li kellhom minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena u ddeterminat li d-doża massima ttollerata (MTD, maximum tolerated dose) kienet 240 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, f'Jiem 1, 8, u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

Il-parti ta' Fażi 2 tal-istudju rreġistrat total ta' 42 pazjent permezz ta' disinn minimax ta' Simon ta' żewġ stadji, li kellhom minn 6 xhur sa 24 sena b'sarkoma ta' Ewing, newroblastoma jew rabdomijiosarkoma, rikorrenti jew refrattarji għall-evalwazzjoni ta' attività kontra t-tumur vvalutata mir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate). Mit-42 pazjent, pazjent 1 kellu età < 2, 27 kellhom età ≥ 2 sa < 12-il sena, 12 kellhom ≥ 12 sa < 18-il sena u 2 pazjenti adulti kellhom ≥ 18 sa 24 sena.

Il-pazjenti ġew ittrattati għal medjan ta' 2 ċikli bl-MTD. Mill-41 pazjent elegibbli għall-evalwazzjoni tal-effikaċja fl-istadju 1, pazjent 1 fil-grupp tar-rabdomijiosarkoma (N=14) kellu rispons parzjali (PR partial response) ikkonfermat li rriżulta f'ORR ta' 7.1% (95% CI: 0.2, 33.9). Ma ġie kkonfermat l-ebda rispons shih (CR, complete response) jew PR fil-grupp ta' sarkoma ta' Ewing (N=13) jew fil-grupp tan-newroblastoma (N=14). L-ebda wahda mill-fergħat tal-istudju ma kompliet fl-istadju 2 minhabba li ma ġiex issodisfat ir-rekwiżit definit mill-protokoll ta' ≥ 2 pazjenti li jkollhom rispons ikkonfermat.

Ir-riżultati medjani tas-sopravvivenza globali, inkluż il-perjodu ta' segwitu ta' sena kienu 32.1 ġimghat (95% CI: 21.4, 72.9), 32.0 ġimghat (95% CI: 12, mhux determinat) u 19.6 ġimghat (95% CI: 4, 25.7) għall-gruppi tas-sarkoma ta' Ewing, newroblastoma u rabdomijiosarkoma, rispettivament.

Il-profil tas-sigurtà ġenerali tan-nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem f'pazjenti pedjatriċi kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf tan-nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem fl-adulti (ara sezzjoni 4.8). Abbażi ta' dawn ir-riżultati, ġie konkluż li n-nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem bħala monoterapija ma kellux attività ta' sinifikat kliniku jew benefiċċju ta' sopravvivenza li jiġġustifika żvilupp ulterjuri fl-popolazzjoni pedjatrika.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tat-total ta' paclitaxel wara infużjonijiet ta' 30 u 180 minuta ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem f'dożi ta' minn 80 sa 375 mg/m² kienu stabbiliti fl-istudji kliniċi. L-espożizzjoni ta' paclitaxel (AUC) żdiedet b'mod lineari minn 2653 sa 16,736 ng.siegha/ml wara dożaġġ minn 80 sa 300 mg/m².

Fi studju f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati, il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem wara li paclitaxel ngħata fil-vina b'rata ta' 260 mg/m² fuq perijodu ta' 30 minuta, tqabblu ma dawk wara l-ghoti ta' 175 mg/m² ta' injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, mogħtija fuq perijodu ta' 3 sigħat. Ibbażat fuq analiżi PK mhux kompartmentali, it-tneħħija ta' paclitaxel mill-plażma b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem kienet ikbar (43%) minn dik b'injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, u l-volum tad-distribuzzjoni tiegħu kien ukoll oghla (53%). Ma kien hemm l-ebda differenzi fil-half-lives terminali.

Fi studju b'dożi ripetuti fuq 12-il pazjent li ngħataw nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem minn ġol-vina f'doża ta' 260 mg/m², il-varjabilità bejn il-pazjenti fl-AUC kienet ta' 19% (medda = 3.21%-37.70%). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni ta' paclitaxel b'korsijiet multipli ta' kura.

Distribuzzjoni

Wara l-ghoti ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem lil pazjenti b'tumuri solidi, paclitaxel jiġi ddistribwit b'mod konsistenti goċ-ċelluli tad-demm u l-plażma u jehel hafna mal-proteini tal-plażma (94%).

L-irbit mal-proteina ta' paclitaxel wara l-ghoti ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem kien evalwat permezz ta' ultrafiltrazzjoni fi studju ta' paragun fil-pazjent. Il-porzjon ta' paclitaxel hieles kien oghla b'mod sinifikanti b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem (6.2%) milli bi paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (2.3%). Dan irriżulta f'espożizzjoni li kienet oghla b'mod sinifikanti għal paclitaxel mhux imwahnal ma' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem meta mqabbel ma' paclitaxel ibbażat fuq is-solvent, minkejja li l-espożizzjoni totali hi komparabbli. Dan jista' jkun minhabba li paclitaxel ma jinqabadx fi Cremophor EL micelles bħal paclitaxel ibbażat fuq is-solvent. Ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* tal-għaqda ma' proteini fis-serum uman, (bl-użu ta' paclitaxel f'koncentrazzjonijiet li jvarjaw minn 0.1 sa 50 µg/ml), jindikaw li l-preżenza ta' cimetidine, ranitidine, id-dexamethasone, jew diphenhydramine ma affettwatx l-għaqda ta' paclitaxel mal-proteina.

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum totali tad-distribuzzjoni hu ta' madwar 1741 L; il-volum il-kbir tad-distribuzzjoni jindika distribuzzjoni extravaskulari estensiva u/jew twaħħil ta' paclitaxel mat-tessut.

Bijotrasformazzjoni u tneħħija

Ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* b'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem u biċċiet ta' tessut juru li n-nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem huma mmetabolizzati primarjament

għal 6 α -hydroxypaclitaxel; u għal żewġ metaboliti żgħar, 3'-*p*-hydroxypaclitaxel u 6 α -3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. Il-formazzjoni ta' dawn il-metaboliti hydroxylated hi katalizzata minn CYP2C8, CYP3A4, u kemm isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4, rispettivament.

F'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, wara 30 minuta ta' infużjoni ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem b'doża ta' 260 mg/m², il-medja tal-ammont kumulattiv tas-sustanza attiva mhux mibdula li tneħħa fl-awrina kienet ta' 4% tad-doża totali mogħtija, b'inqas minn 1% bħala l-metaboliti 6 α -hydroxypaclitaxel u 3'-*p*-hydroxypaclitaxel, li jindika tneħħija estensiva mhux mill-kliewi. Paclitaxel hu eliminat primarjament permezz tal-metabolizmu tal-fwied u tneħħija mill-marrara.

Fil-medda klinika tad-doża ta' 80 sa 300 mg/m², it-tneħħija medja ta' paclitaxel mill-plażma tvarja minn 13 sa 30 L/h/m², u l-medja tal-half-life terminali tvarja minn 13 sa 27 siegħa.

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel gie studjat f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati. Din l-analiżi kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n=130), u b'indeboliment tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, ħafif (n=8), moderat (n=7), jew sever (n=5) (skont il-kriterja tal-NCI Organ Dysfunction Working Group). Ir-risultati juru li indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali ta' >1 sa ≤1.5 x ULN) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' paclitaxel. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali ta' >1.5 sa ≤3 x ULN) jew sever (bilirubina totali ta' >3 sa ≤5 x ULN) ikollhom tnaqqis ta' 22% sa 26% fir-rata massima ta' eliminazzjoni ta' paclitaxel u žieda ta' madwar 20% fil-medja tal-AUC ta' paclitaxel meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. L-indeboliment tal-fwied m'għandu l-ebda effett fuq il-medja tas-C_{max}. Flimkien ma' dan, l-eliminazzjoni ta' paclitaxel turi korrelazzjoni inversa b'bilirubina totali u korrelazzjoni pożittiva mal-albumina tas-serum.

Immudellar farmakokinetiku/farmakodinamiku jindika li m'hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-funzjoni tal-fwied (kif indikat mill-albumina fil-linja bażi jew il-livell ta' bilirubina) u newtropenija wara li tiġi aġġustata għall-esponiment ta' nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem.

Dejta farmakokinetika mhijiex disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali ta' >5 x ULN jew għal pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (n=65), u indeboliment tal-kliewi li kienu jeżisti minn qabel, ħafif (n=61), moderat (n=23), jew sever (n=1) (skont l-abbozz tal-kriterji gwida tal-FDA 2010). Indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' ≤30 sa <90 ml/min) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq ir-rata massima ta' eliminazzjoni u l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel. Dejta farmakokinetika mhijiex biżżejjed għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, u mhijiex disponibbli għal pazjenti b'mard tal-kliewi fl-istadju tal-aħħar.

Anzjani

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni għal nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem kienet tinkludi pazjenti b'etajiet li kienu jvarjaw minn 24 sa 85 sena u turi li l-età ma tinfluwenzax b'mod sinifikanti r-rata massima ta' eliminazzjoni l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel.

Mudell ta' farmakokinetika/farmakodinamika bl-użu ta' dejta minn 125 pazjent b'tumuri solidi avvanzati jindika li pazjenti ≥ 65 sena jafu jkun iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtropenija matul l-ewwel ciklu ta' kura, għalkemm l-esponiment ta' paclitaxel fil-plażma mhuwiex affettwat mill-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' paclitaxel wara 30 minuta ta' għoti ġol-vini f'livelli tad-doża ta' 120 mg/m² sa 270 mg/m² ġiet determinata f'64 pazjent (sentejn sa ≤ 18-il sena) f'Fażi 1 ta' studju ta' Fażi 1/2 f'tumuri solidi pedjatriki rikorrenti jew refrattorji. Wara żieda fid-dożaġġ minn 120 għal 270 mg/m², l-AUC_(0-inf) u s-C_{max} medji ta' paclitaxel varjaw minn 8,867 sa 14,361 ng*sieġha/ml u minn 3,488 sa 8,078 ng/ml, rispettivament.

Il-valuri massimi tal-esponiment għall-medicina normalizzati għad-doża kienu komparabbli fil-medda tad-doża studjata; madankollu, il-valuri totali tal-esponiment għall-medicina normalizzati għad-doża kienu komparabbli biss minn 120 mg/m² sa 240 mg/m²; b'AUC_∞ normalizzata għad-doża aktar baxxa fil-livell tad-doża ta' 270 mg/m². Fl-MTD ta' 240 mg/m², is-CL medja kienet 19.1 L/sieġha u l-half-life terminali medja kienet 13.5 sigħat.

F'pazjenti tfal u adolexxenti, l-esponiment għal paclitaxel żdied b'dożaġġ oġhla u l-esponiment għall-medicina kull ġimgha kien oġhla minn f'pazjenti adulti.

Fatturi intrinziċi oħrajn

Analizzijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem jindikaw li s-sess tal-persuna, ir-razza (Asjatika vs. Bajda), u t-tip ta' tumuri solidi m'għandhomx effett klinikament importanti fuq l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel. Persuni li jiżnu 50 kg kellhom l-AUC ta' paclitaxel li kienet madwar 25% iktar baxxa minn dawk li jiżnu 75 kg. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba hi incerta.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' paclitaxel ma kienx studjat. Madankollu, ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, paclitaxel hu sustanza potenzjalment karċinoġenika u ġenotossika f'doži kliniċi, ibbażat fuq il-mekkaniżmu farmakodinamiku tal-azzjoni tiegħu. Intwera li paclitaxel kien klastoġeniku *in vitro* (aberrazzjonijiet tal-kromosomi f'limfoċiti umani) u *in vivo* (test tal-mikronukleu fil-ġrieden). Intwera li paclitaxel kien ġenotossiku *in vivo* (test tal-mikronukleu fil-ġrieden), iżda ma kkawżax mutageniċità fit-test ta' Ames jew fl-assaġġ tal-mutazzjoni tal-ġeni tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT).

F'doži li kienu inqas mid-doża terapewtika fil-bniedem, paclitaxel kien assoċjat ma' fertilità baxxa meta nġhata qabel jew waqt it-tgħammir fil-firien irġiel u nisa u ma' tossiċità tal-fetu fil-firien. Studji fuq l-annimali b'nanoparticelli ta' albumina tas-serum tal-bniedem urew effetti tossiċi mhux reversibbli fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel f'livelli ta' espożizzjoni klinikament rilevanti.

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew imneħħija fil-ħalib ta' firien li jkunu qed ireddegħu. Wara l-għoti ġol-vini ta' paclitaxel radjutikkettat lil firien f'jiem 9 sa 10 wara t-twelid, il-koncentrazzjonijiet ta' radjuattività fil-ħalib kienu oġhla milli fil-plażma u naqsu b'mod parallel mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Albumina (umana) (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-L-tryptophan).

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuha

3 snin

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C fil-kaxxa tal-kartun oriġinali, meta protetta mid-dawl.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C meta protetta mid-dawl segwiti minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C, meta ma tkunx protetta mid-dawl.

Madankollu, minn aspett mikrobijoloġiku, hliet jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatement wara r-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni.

Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet tal-ħażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Il-hin totali kombinat ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-frigġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn ħażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f'temperaturi taħt 25°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjetti mhux miftuha

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas ir-refriġerazzjoni ma għandhom effett ħażin fuq l-istabbiltà tal-prodott. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Dispersjoni rikostitwita

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 50 ml (ħġieg ta' tip 1) b'tapp (lastku tal-bromobutil), b'sigill fuqu (aluminju), li fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ġoti

Paclitaxel hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħalma jiġri b'sustanzi mediċinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġar ta' Naveruclif. L-użu ta' ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettivi hu rrakkomandat. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatement u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk il-mediċina tmiss mar-riti mukużi, ir-riti għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Naveruclif għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn staff li jkun imħarreg kif suppost fl-immaniġġar ta' sustanzi ċitotossici. Membri tal-istaff li jkunu hargu tqal m'għandhomx jippreparaw/jagħtu Naveruclif.

Minhabba l-possibbiltà ta' hrug tal-medicina tal-infuzjoni mill-vina, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infuzjoni għal xi infiltrazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-ghoti tal-prodott medicinali. Jekk tillimita l-infuzjoni ta' paclitaxel għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni.

Ir-rikostituzzjoni u l-ghoti tal-prodott

Naveruclifjiġi fis-suq bħala trab lajofilizzat li għandu jkun ippreparat qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahhla mal-albumina.

Kunjett ta' 100 mg: Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infuzjoni għandhom ikunu injettati bil-mod fil-kunjett ta' Naveruclif fuq perijodu minimu ta' minuta.

Is-soluzzjoni għandha tkun immirita fuq in-naħa ta' ġewwa tal-ġenb tal-kunjett. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata dritt fuq it-trab biex ma jagħmilx ir-ragħwa.

Ġaladarba dan isir, il-kunjett għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jiġi żgurat li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod u/jew jinqaleb bil-mod għal mill-inqas 2 minuti biex it-trab isir kollu dispersjoni. Il-formazzjoni tar-ragħwa għandha tkun evitata. Jekk tiffurma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, id-dispersjoni trid toqgħod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha tkun qisha ħalib u omogenja, mingħajr ma jkun hemm materjal solidu viżibbli. Jista' jkun hemm xi materjal li jkun niżel fil-qiegħ tad-dispersjoni rikostitwita. Jekk materjal solidu jew materjal li jkun qagħad fil-qiegħ ikun viżibbli, il-kunjett għandu jinqaleb bil-mod mill-ġdid ta' taht fuq, sabiex tiġi żgurata d-dispersjoni kompleta mill-ġdid qabel l-użu.

Eżamina d-dispersjoni fil-kunjett għal xi materjal solidu. Tagħtix id-dispersjoni rikostitwita jekk tara materjal solidu fil-kunjett.

Il-volum totali eżatt tad-dożaġġ ta' dispersjoni ta' 5 mg/ml meħtieġ għall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont li suppost ta' Naveruclif irikostitwit għandu jkun injettat go borża għall-infuzjoni vojta, sterili, tal-PVC jew mhux tal-PVC.

L-użu ta' tagħmir mediku li jkun fih żejt tas-silicone bħala lubrikant (i.e. siringi u boroż tal-IV) biex tirikostitwixxi u tagħti Naveruclif, jista' jirriżulta li jkun hemm ħjut ta' proteini. Agħti Naveruclif billi tuża sett tal-infuzjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm ineħħi l-ħjut u ma jibdilx il-propjetajiet fiżiċi jew kimiċi tal-prodott irikostitwit.

L-użu ta' filtri b'daqs ta' pori ta' inqas minn 15 µm jista' jirriżulta fl-imblukkar tal-filtru.

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni, hielsa minn di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), jew settijiet tal-ghoti, mhumiex meħtieġa biex tipprepara jew tagħti infużjonijiet ta' Naveruclif.

Wara l-ghoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-ghoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta
08039 Barçellona
Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1778/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 ta' Jannar 2024.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Jew
Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barçellona, 08040, Spanja

Jew
Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
il-Greċja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (L-MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Naveruclif 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infuzjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fi 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fi 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Albumina (umana) (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-L-tryptophan).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal dispersjoni għall-infuzjoni.

1 kunjett

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tissostitwixxix ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għal kundizzjonijiet ta' ħżin wara r-rikostituzzjoni, ara l-fuljett ta' tagħrif

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1778/001

13. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Naveruclif 5 mg/ml trab għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Albumina (umana) (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-L-tryptophan).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-infużjoni

1 kunjett

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tissostitwixxix ma' formulazzjonijiet ohra ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża, jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott, għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1778/001

13. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSEKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL</i>-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Naveruclif 5 mg/ml trab għal dispersjoni għall-infużjoni paclitaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Naveruclif u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Naveruclif
3. Kif għandek tuża Naveruclif
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen Naveruclif
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Naveruclif u għalxiex jintuża

Naveruclif fih, bħala s-sustanza attiva tiegħu, paclitaxel imwahnal mal-albumina tal-proteina umana, fil-forma ta' partikuli żgħir hafna magħrufa bħala nanopartikuli. Paclitaxel jappartieni għal grupp ta' medicini msejja 'taxanes' li jintużaw għall-kura tal-kanċer.

- Paclitaxel hi l-parti tal-medicina li taffettwa l-kanċer, taħdem billi twaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jiddividu – dan ifisser li jmutu.
- Albumina hi l-parti tal-medicina li tgħin lil paclitaxel jinhall fid-demm u jgħaddi minn ġol-hitan tal-vini/arterji għal ġot-tumur. Dan ifisser li mhumiex meħtieġa kimiċi oħra li jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Effetti sekondarji bħal dawn isehhu hafna inqas ta' spiss b'Naveruclif.

Għalxiex jintuża Naveruclif

Naveruclif jintuża għal dawn it-tipi ta' kanċer li ġejjin:

Kanċer tas-Sider

- Kanċer tas-sider li jkun infirex għal partijiet oħrajn tal-ġisem (dan jissejjaħ kanċer "metastatiku" tas-sider).
- Naveruclif jintuża f'kanċer metastatiku tas-sider meta mill-inqas terapija waħda oħra tkun għet ippruvata iżda ma tkunx hadmet u inti ma tkunx adattata għal kuri li jkun fihom grupp ta' medicini msejjaħ "anthracyclines".
- Persuni b'kanċer metastatiku fis-sider li rċievu Naveruclif meta terapija oħra ma tkunx irnexxiet, kienu iktar probabbli li jkollhom tnaqqis fid-daqs tat-tumur, u għexu aktar min-nies li għamlu terapija alternattiva.

Kanċer tal-Frixa

- Naveruclif jintuża flimkien ma' medicina msejjaħ gemcitabine jekk għandek kanċer metastatiku tal-frixa. Persuni b'kanċer metastatiku tal-frixa (kanċer tal-frixa li jkun infirex għall-partijiet oħra tal-ġisem) li rċievu Naveruclif flimkien ma' gemcitabine fi prova klinika, għexu aktar minn persuni li kienu rċievu gemcitabine biss.

Kanċer tal-Pulmun

- Naveruclif jintuża wkoll flimkien ma' medicina msejjaħ carboplatin jekk ikollok l-iktar tip komuni ta' kanċer tal-pulmun, imsejjaħ "kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar".

- Naveruclif jintuża f'każ ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fejn operazzjoni jew radjoterapija mhux se jkunu adattati biex jikkuraw il-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Naveruclif

Tużax Naveruclif

- jekk inti allergiku għal Paclitaxel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- jekk qed tredda';
- jekk għandek għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm (għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' <1500 ċellula/mm³- it-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar dan).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Naveruclif

- jekk għandek funzjoni tal-kliwi batuta;
- jekk għandek problemi severi tal-fwied;
- jekk għandek problemi tal-qalb.

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi wahda minn dawn il-kundizzjonijiet waqt li tkun qed tingħata kura b'Naveruclif, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq iwaqqaf il-kura jew inaqas id-doża:

- jekk ikollok xi tbengil mhux normali, ħruġ ta' demm, jew sinjali ta' infezzjonijiet bħal ugiġh fil-grizmejn jew deni;
- jekk ikollok tmewwit, tnefnim, sensazzjonijiet ta' tingiż, sensitività għall-mess, jew dgħjufija fil-muskoli;
- jekk ikollok problemi tan-nifs, bħal qtugħ ta' nifs jew sogħla xotta.

Tfal u adolexxenti

Naveruclif huwa biss għall-adulti u m'għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Naveruclif

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew haċt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan jinkludi anki daww mingħajr riċetta, inkluzi mediċini li gējjin mill-hxejjex. Dan għaliex Naveruclif jista' jaffettwa l-mod li bih xi mediċini oħra jaħdmu. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistghu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Naveruclif.

Oqgħod attenta u kellem lit-tabib tiegħek meta tkun qed tieħu Naveruclif fl-istess hin ma' kwalunkwe minn dawn li gējjin:

- mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet (i.e. antibijotiċi bħal erythromycin, rifampicin, eċċ.; staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk ma tkunx ċerta jekk il-medicina li qed tieħu hix antibijotiku), u dawn jinkludu mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tistabbilizza l-burdata tiegħek, li xi kultant jissejhu antidiressanti (eż. fluoxetine)
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' aċċessjonijiet (epilessija) (eż. carbamazepine, phenytoin)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tbaxxi l-livelli ta' lipidi fid-demm (eż. gemfibrozil)
- medicina li jintużaw għal qrusa fl-istonku jew ulċeri fl-istonku (eż. cimetidine)
- mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV u AIDS (eż. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine)
- medicina msejha clopidogrel użata biex tipprevjeni l-emboli tad-demm.

Tqala, treddigh u fertilità

Paclitaxel jista' jikkawża difetti serji fit-tarbija u għalhekk m'għandux jintuża jekk inti tqila. It-tabib tiegħek ser jirraġa għal test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'Naveruclif.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u għal mill-inqas 6 xhur wara li jirċievu l-kura b'Naveruclif.

Treddax meta tkun qed tiehu Naveruclif, għax mhux magħruf jekk is-sustanza attiva paclitaxel tghaddix fil-ħalib tal-omm.

Pazjenti rġiel huma mwissija biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnisslu t-tfal waqt u għal mill-inqas 3 xhur wara l-kura, u biex jiehdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura, minħabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minħabba t-terapija b'Naveruclif.

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta'-magni

Xi whud jistghu jhossuom għajjenin jew storduti wara li jingħataw Naveruclif. Jekk dan jiġri lilek, m'għandekx issuq jew tuża xi għodda jew magni.

Jekk tingħata medicini oħrajn bħala parti mill-kura tiegħek, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar is-sewqan u thaddim ta' magni.

Naveruclif fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Naveruclif

Naveruclif ser jingħatalek minn tabib jew infermiera fil-vina permezz ta' dripp għal ġol-vina. Id-doża li tirċievi hi bbażata fuq l-erja tas-superfiċje ta' ġismek u fuq ir-riżultati tat-testijiet tad-demm. Id-doża li ssoltu tingħata għall-kanċer tas-sider hija ta' 260 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta. Id-doża li s-soltu tingħata għal kanċer avvanzat tal-frixa hi ta' 125 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta. Id-doża tas-soltu għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar hi ta' 100 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta.

Kemm ta' spiss ser tingħata Naveruclif?

Għall-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider, Naveruclif normalment jingħata darba kull tliet ġimgħat (fl-1 ġurnata ta' ċiklu ta' 21-ġurnata).

Għall-kura ta' kanċer avvanzat tal-frixa, Naveruclif jingħata fi ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' kura ta' 28-ġurnata b'gemcitabine li jingħata eżatt wara Naveruclif.

Għal kura ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar, Naveruclif jingħata darba f'ġimgħa (i.e. f'jiem 1, 8 u 15 ta' ċiklu ta' 21 jum), b'carboplatin li jingħata darba kull tliet ġimgħat (i.e. biss f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum), immedjatament wara li tkun ingħatat id-doża ta' Naveruclif.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji **komuni hafna** li ġejjin jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni:

- Telf ta' xagħar (il-maġġoranza tal-każijiet ta' telf ta' xagħar sehhew f'inqas minn xahar wara li Naveruclif kien imbeda. Meta jsehh, it-telf ta' xagħar ikun notevoli (iktar minn 50%) fil-maġġoranza tal-pazjenti)
- Raxx
- Tnaqqis anormali fin-numru ta' tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili, limfoċiti jew lewkoċiti) fid-demmm
- Defiċjenza ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm
- Effett fuq nervituri periferali (uġiġħ, tmewwit, tmemnim jew telf tas-sens tal-mess)
- Uġiġħ f'xi ġog jew ġogi
- Uġiġħ fil-muskoli
- Dardir, dijarea, stitikezza, uġiġħ fil-ħalq, telf ta' aptit
- Rimettar
- Dghjufija u gheja, deni
- Deidrazzjoni, disturb fit-togħma, telf tal-piż
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demmm
- Dipressjoni, problemi ta' rqad
- Uġiġħ ta' ras
- Tertir ta' bard
- Diffikultà biex tieħu n-nifs
- Sturdament
- Nefha ta' tessuti mukużi u rotob
- Żieda fir-rizultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Uġiġħ fl-estrematajiet
- Sogħla
- Uġiġħ ta' żaqq
- Tinfaraġ

L-effetti **komuni** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni:

- Hakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer
- Infezzjoni, deni bi tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili) fid-demmm, fwawar, tbajja' bojod fil-ħalq, infezzjoni severa fid-demmm tiegħek li tista' tkun ikkawżata minn tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli kollha tad-demmm
- Uġiġħ fis-sider jew fil-gerżuma
- Indigestjoni, skonfort fiż-żaqq
- Imnieher misdud
- Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ġhadam
- Nuqqas ta' koordinazzjoni fil-muskoli jew diffikultà biex taqra, żieda jew tnaqqis fid-dmugħ, telf tax-xagħar tal-ġhajnejn
- Bdil fir-rata jew fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb
- Tnaqqis jew żieda fil-pressjoni tad-demmm
- Ħmura jew nefha fil-post fejn il-labra tkun dahlet fil-ġisem
- Ansjetà
- Infezzjoni fil-pulmun
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Ostruzzjoni fl-imsaren, infjammazzjoni fil-musrana l-kbira, infjammazzjoni fil-kanal tal-marrara
- Insuffiċjenza akuta tal-kliewi
- Żieda fil-bilirubina fid-demmm
- Tisgħol id-demmm
- Ħalq xott, diffikultà biex tibra'
- Dghjufija fil-muskoli
- Vista m'cajpra

L-effetti sekondarji **mhux komuni** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna:

- Żieda fil-piż, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm, tnaqqis fil-funzjoni tal- kliewi, żieda fiz-zokkor fid-demmm, żieda ta' phosphorus fid-demmm
- Tnaqqis jew nuqqas ta' riflessi, movimenti involontarji, uġiġħ tul xi nerv, tintilef minn sensik, sturdament meta tqum bilwieqfa, roġhda, paralisi fin-nerv tal-wiċċ
- Għajnejn irritati, uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn ħomor, ħakk fl-għajnejn, vista doppja, tnaqqis fil-vista, jew tara dwal bħal leħħa ta' berqa, vista mċajpra minħabba nefha fir-retina (edema makulari ċistojde)
- Uġiġħ fil-widnejn, żarżir f'widnejk
- Sogħla bil-bili, taqta' nifsek meta timxi jew titla' t-taraġ, imnieher li jnixxi, jew imnieher xott, tnaqqis fil-hoss meta tieħu n-nifs, ilma fil-pulmun, telf tal-vuċi, emboli tad-demmm fil-pulmun, gerżuma xotta
- Gass, wegġħat fl-istonku, uġiġħ jew selħa fil-ħanek, ħruġ ta' demmm mir-rektum
- Twegġa' meta tagħmel l-awrina, tagħmel l-awrina ta' spiss, demmm fl-awrina, ma tistax iżżomm l-awrina
- Uġiġħ fid-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, id-dwiefer jaqgħu, horriqija, uġiġħ fil-ġilda, il-ġilda tiħmar minħabba d-dawl tax-xemx, telf ta' kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl, żoni bojod fuq il-ġilda, feriti, wiċċ minfuħ
- Nuqqas ta' phosphorus fid-demmm, akkumulazzjoni ta' fluwidi, livell baxx ta' albumina fid-demmm, thossok aktar bil-għatx, nuqqas ta' kalċju fid-demmm, nuqqas ta' zokkor fid-demmm, nuqqas ta' sodium fid-demmm
- Uġiġħ u nefha fl-imnieher, infezzjonijiet tal-ġilda, infezzjoni minħabba l-pajp tal-kateter
- Tbenġil
- Uġiġħ fis-sit tat-tumur, mewt tat-tumur
- Taqa' il-pessjoni tad-demmm meta tqum bilwieqfa, kesħa f'idejk u f'saqajk
- Diffikultà biex timxi, nefha
- Reazzjoni allergika
- Nuqqas fil-funzjoni tal-fwied, il-fwied isir ikbar
- Uġiġħ fis-sider
- Irrikwjetezza
- Tbajja' żgħar ta' demmm fil-ġilda minħabba emboli tad-demmm
- Kundizzjoni li tinvolvi distruzzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmm u insuffiċjenza akuta tal-kliewi

L-effetti sekondarji **rari** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna:

- Reazzjoni tal-ġilda għal xi sustanza oħra jew infjammazzjoni fil-pulmun wara r-radjażzjoni
- Biċċa demmm magħqud
- Taħbit tal-polz bil-mod ħafna, attakk tal-qalb
- Tnixxija tal-medicina 'l barra mill-vina
- Disturb tas-sistema ta' konduzzjoni elettrika tal-qalb (imblokk atriyoventrikulari)

L-effetti **rari ħafna** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna:

- Infjammazzjoni severa/johorġu leżjonijiet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika)

Effetti sekondarji **mhux magħrufa** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Ebusija/ħxuna tal-ġilda (skleroderma).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Naveruclif

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara l-ewwel rikostituzzjoni, id-dispersjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih id-dispersjoni tista' tinħażen fi friġġ (2°C-8°C) sa 24 siegħa fil-kunjett meta tinżamm fil-kartuna ta' barra biex tippoteġiha mid-dawl.

Id-dispersjoni rrikostitwita fid-dripp li jingħata fil-vina tista' tinħażen fi friġġ (2 °C – 8 °C) sa 24 siegħa protetta mid-dawl.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C meta protett mid-dawl segwit minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C meta ma jkunx protett mid-dawl.

It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek huma responsabbli biex jarmu kwalunkwe Naveruclif mhux użat b'mod korrett.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Naveruclif

Is-sustanza/sustanzi attiva/attivi hi paclitaxel.

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahhla mal-albumina. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahhla mal-albumina.

Is-sustanza l-oħra hi albumina (umana) (li fiha sodium caprylate u N-acetyl-L-tryptophan), ara sezzjoni 2 "Naveruclif fih is-sodium".

Kif jidher Naveruclif u l-kontenut tal-pakkett

Naveruclif hu trab abjad jagħti fl-isfar jew kejk lajofilizzat għal dispersjoni għall-infużjoni. Naveruclif jiġi f'kunjetti tal-ħġieġ li fihom 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahhla mal-albumina.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u Manifattur

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

Manifattur

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

Jew

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

Spanja

Jew

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

Professjonisti fil-qasam mediku jew fil-qasam tal-kura tas-saħħa

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku jew tal-kura tas-saħħa:

Istruzzjonijiet għall-użu, immaniġġjar u rimi

Prekawzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ghoti

Paclitaxel hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħal ma jiġri b'sustanzi mediċinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Naveruclif. Ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettivi għandhom jintużaw. Jekk id-dispersjoni ta' Naveruclif tmiss mal-gilda, il-gilda għandha tinhasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk Naveruclif imiss il-membrani mukużi, il-membrani għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Naveruclif għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn staff li jkun imħarreġ kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossiċi. Membri tal-istaff li jkunu ħarġu tqal m'għandhomx jimmaniġġjaw Naveruclif.

Minhabba l-possibbiltà ta' hrug tal-prodott mediċinali tal-infuzjoni mill-vina, hu rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infuzjoni għal xi infiltrazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-ghoti tal-mediċina. Jekk tillimita l-infuzjoni ta' Naveruclif għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni.

Ir-rikostituzzjoni tal-prodott u l-ghoti

Naveruclif għandu jingħata taħt is-supervizjoni ta' onkologista li jkun ikkwalifikat, f'unitajiet speċjalizzati fl-ghoti ta' sustanzi ċitotossiċi.

Naveruclif jiġi bħala trab lajofilizzat sterili li għandu jkun ippreparat qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' dispersjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahhla mal-albumina. Id-dispersjoni rikostitwita ta' Naveruclif tingħata ġol-vina billi jintuża sett tal-infuzjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm.

Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni għandha tkun injettata bil-mod ġo kunjett ta' Naveruclif fuq perijodu minimu ta' minuta.

Is-soluzzjoni għandha tkun immirita fuq in-naħa ta' ġewwa tal-ġenb tal-kunjett. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata dritt fuq it-trab biex ma jagħmilx ir-ragħwa.

Ġaladarba dan isir, il-kunjett għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jiġi żgurat li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod u/jew jinqaleb bil-mod għal mill-inqas 2 minuti sakemm it-trab isir kollu dispersjoni. Il-formazzjoni tar-ragħwa trid tkun evitata. Jekk tiffurma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, id-dispersjoni trid toqgħod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Id-dispersjoni rikostitwita għandha tkun qisha ħalib u omogenja, mingħajr ma jkun hemm materjal solidu viżibbli. Jista' jkun hemm xi materjal li jkun niżel fil-qiegħ tad-dispersjoni rikostitwita. Jekk materjal solidu jew materjal li jkun qagħad fil-qiegħ ikun viżibbli, il-kunjett għandu jinqaleb bil-mod mill-ġdid ta' taht fuq, sabiex tiġi żgurata d-dispersjoni kompleta mill-ġdid qabel l-użu.

Eżamina d-dispersjoni fil-kunjett għal xi materjal solidu. Tagħtix id-dispersjoni rikostitwita jekk tara materjal solidu fil-kunjett.

Il-volum totali eżatt tad-dożaġġ ta' dispersjoni ta' 5 mg/ml meħtieġ għall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont li suppost ta' Naveruclif irikostitwit għandu jkun injettat ġo borża għall-infużjoni vojta, sterili, tal-PVC jew mhux tal-PVC.

L-użu ta' tagħmir mediku li jkun fih żejt tas-silicone bħala lubrikant (i.e. siringi u boroż tal-IV) biex tirikostitwixxi u tagħti Naveruclif, jista' jirriżulta li jkun hemm ħjut ta' proteini. Aġti Naveruclif billi tuża sett tal-infużjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm inefġi l-ħjut u ma jibdilx il-propjetajiet fiżiċi jew kimiċi tal-prodott irikostitwit.

L-użu ta' filtri b'daq ta' pori ta' inqas minn 15 µm jista' jirriżulta fl-imblukkar tal-filtru.

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni, hielsa minn di-(2-etilezil)ftalat (DEHP), jew settijiet tal-ġhoti, mhumiex meħtieġa biex tipprepara jew tagħti infużjonijiet ta' Naveruclif.

Wara l-ġhoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-ġhoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Stabbiltà

Kunjetti mhux miftuħa ta' Naveruclif huma stabbli sad-data indikata fuq il-pakkett meta l-kunjett jibqa' fil-kartuna ta' barra biex tippoteġih mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas ir-refriġerazzjoni ma għandhom effett ħazin fuq l-istabbiltà tal-prodott. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C fil-kaxxa tal-kartun oriġinali, protetta mid-dawl.

L-istabbiltà tad-dispersjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C meta protetta mid-dawl segwiti minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C, meta mhux protetta mid-dawl.

Madankollu, minn aspett mikrobijoloġiku, hlief jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni.

Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet tal-ħażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Il-hin totali kombinat ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-friġġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn ħażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f'temperaturi taħt 25°C.