

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naveruclif 5 mg/ml proszek do sporządzania dyspersji do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą.

Po odtworzeniu dyspersja zawiera 5 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą w każdym mililitrze.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania dyspersji do infuzji (proszek do infuzji).

pH odtworzonej dyspersji wynosi 6-7,5; jej osmolalność wynosi 300-380 mOsm/kg.

Proszek o barwie od białej do żółtej lub liofilizowany krążek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapia produktem leczniczym Naveruclif jest wskazana w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Naveruclif w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.

Produkt leczniczy Naveruclif w skojarzeniu z karboplatyną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Naveruclif powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego lekarza onkologa w jednostce służby zdrowia specjalizującej się w leczeniu środkami cytotoksycznymi. Nie należy zastępować go paklitakselem w innej formulacji.

Dawkowanie

Rak piersi

Zalecana dawka produktu Naveruclif to 260 mg/m² pc. dożylnie przez okres 30 minut, co 3 tygodnie.

Dostosowanie dawki w trakcie terapii raka piersi

W przypadku pacjentów, u których w czasie terapii produktem leczniczym Naveruclif wystąpiła silna neutropenia (liczba neutrofilii < 500 komórek/mm³ utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub silna neuropatia czuciowa, dawka leku powinna zostać w dalszych cyklach leczenia zmniejszona do 220 mg/m² pc. Po nawrocie silnej neutropenii lub silnej neuropatii czuciowej, dawkę należy zredukować dalej do 180 mg/m² pc. Nie należy podawać produktu Naveruclif, dopóki liczba neutrofilii nie zwiększy się powyżej 1 500 komórek/mm³. W przypadku neuropatii czuciowej stopnia 3., leczenie

należy wstrzymać do czasu regresji do stopnia 1. lub 2., po czym stosować zmniejszoną dawkę we wszystkich dalszych cyklach leczenia.

Gruczolakorak trzustki

Zalecana dawka produktu Naveruclif w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana jednoczesna dawka gemcytabiny podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, niezwłocznie po zakończeniu podawania produktu Naveruclif, wynosi 1 000 mg/m² pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia gruczolakoraka trzustki

Tabela 1: Zmniejszenie dawkowania u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki

Poziom dawki	Dawka produktu Naveruclif (mg/m ²)	Dawka gemcytabiny (mg/m ²)
Pełna dawka	125	1 000
I poziom redukcji dawki	100	800
II poziom redukcji dawki	75	600
Jeżeli konieczne jest dalsze zmniejszanie dawki	Przerwać leczenie	Przerwać leczenie

Tabela 2: Zmiana dawkowania w przypadku wystąpienia neutropenii i (lub) trombocytopenii na początku lub w trakcie cyklu u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.

Dzień cyklu	ANC (komórki/mm ³)		Płytki krwi (komórki/mm ³)	Dawka produktu Naveruclif	Dawka gemcytabiny
Dzień 1.	< 1 500	LUB	< 100 000	Należy poczekać z podaniem dawek do normalizacji	
Dzień 8.	≥ 500 ale < 1 000	LUB	≥ 50 000 ale < 75 000	Należy zmniejszyć dawki o 1 poziom	
	< 500	LUB	< 50 000	Wstrzymać dawkowanie	
Dzień 15.: Jeżeli w 8. dniu podano dawki niezmienione:					
Dzień 15.	≥ 500 ale < 1 000	LUB	≥ 50 000 ale < 75 000	Należy zastosować dawki identyczne jak w 8. dniu, a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom w stosunku do dawkowania zastosowanego w 8. dniu.	
	< 500	LUB	< 50 000	Wstrzymać dawkowanie	
Dzień 15.: Jeżeli w 8. dniu podano dawki zmniejszone:					
Dzień 15.	≥ 1 000	I	≥ 75 000	Należy powrócić do dawkowania jak w 1. dniu, a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zastosować dawki identyczne jak w 8. dniu.	
	≥ 500 ale < 1 000	LUB	≥ 50 000 ale < 75 000	Należy zastosować dawki identyczne jak w 8. dniu a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB	

				Zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom w stosunku do dawkowania zastosowanego w 8. dniu.
	< 500	LUB	< 50 000	Wstrzymać dawkowanie
Dzień 15: Jeżeli wstrzymano dawkowanie w 8. dniu:				
Dzień 15.	≥ 1 000	I	≥ 75 000	Należy powrócić do dawkowania jak w 1. dniu, a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom w stosunku do dawkowania zastosowanego w 1. dniu
	≥ 500 ale < 1 000	LUB	≥ 50 000 ale < 75 000	Należy zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom, a następnie podać czynniki wzrostu leukocytów LUB Zmniejszyć dawkowanie o 2 poziomy w stosunku do dawkowania zastosowanego w 1. dniu.
	< 500	LUB	< 50 000	Wstrzymać dawkowanie

Skróty: ANC (ang. *Absolute Neutrophil Count*) = bezwzględna liczba neutrofilii

Tabela 3: Zmiana dawkowania w przypadku innych działań niepożądanych leku u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.

Działanie niepożądane	Dawka produktu Naveruclif	Dawka gemcytabiny
Gorączka neutropeniczna: stopień 3. lub 4.	Wstrzymać dawkowanie do czasu ustąpienia gorączki i zwiększenia ANC do $\geq 1\ 500$; kontynuować leczenie z zastosowaniem dawek mniejszych o 1 poziom ^a	
Neuropatia obwodowa: stopień 3. lub 4.	Wstrzymać dawkowanie do czasu regresji do \leq stopnia 1.; kontynuować leczenie z zastosowaniem dawek mniejszych o 1 poziom ^a	Kontynuować leczenie stosując niezmienną dawkowanie.
Reakcje skórne: stopień 2. lub 3.	Należy zmniejszyć dawkowanie o 1 poziom ^a ; Przerwać leczenie, jeżeli działanie niepożądane nie ustępuje	
Zaburzenia żołądka i jelit: stopień 3. zapalenia śluzówki lub biegunki	Wstrzymać dawkowanie do czasu regresji do \leq stopnia 1.; kontynuować leczenie z zastosowaniem dawek mniejszych o 1 poziom ^a	

^a Zmniejszenie dawkowanie: patrz tabela 1.

Niedrobnokomórkowy rak płuc:

Zalecana dawka produktu leczniczego Naveruclif to 100 mg/m² pc. w 30 minutowej infuzji dożylną w czasie 30 minut w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka karboplatyny to AUC = 6 mg•min/ml wyłącznie w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu, natychmiast po zakończeniu podawania produktu Naveruclif.

Dostosowanie dawki w czasie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc:

Produkt Naveruclif nie powinien być podawany w 1. dniu cyklu, do momentu, kiedy wartość ANC wyniesie $\geq 1\ 500$ komórek/mm³ natomiast liczba płytek $\geq 100\ 000$ komórek/mm³. Przy podawaniu każdej kolejnej, tygodniowej dawki produktu Naveruclif, całkowita liczba neutrofilii u pacjenta musi wynosić ≥ 500 komórek/mm³ natomiast liczba płytek $> 50\ 000$ komórek/mm³. Jeżeli warunek ten nie

jest spełniony należy wstrzymać się z podawaniem dawki do momentu uzyskania odpowiedniej liczby komórek. Po powrocie liczby komórek do wartości wymaganych należy wznowić podawanie produktu w kolejnym tygodniu, zgodnie z kryteriami opisanymi w Tabeli 4. Tylko w przypadku, jeżeli kryteria zawarte w Tabeli 4 zostaną spełnione, należy zmniejszyć dawkę przy kolejnym podaniu.

Tabela 4: Zmniejszenie dawki przy wystąpieniu toksyczności hematologicznej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Toksyczność hematologiczna	Wystąpienie	Dawka produktu Naveruclif (mg/m ² pc.) ¹	Dawka karboplatyny (AUC mg•min/ml) ¹
Nadir ANC < 500/mm ³ z gorączką neutropeniczną > 38°C LUB Opóźnienie kolejnego cyklu leczenia w związku z utrzymującą się neutropenią ² (Nadir ANC <1 500/mm ³) LUB Nadir ANC <500/mm ³ przez > 1 tydzień	Pierwsze	75	4,5
	Drugie	50	3,0
	Trzecie	Przerwać leczenie	
Nadir płytek krwi <50 000/mm ³	Pierwsze	75	4,5
	Drugie	Przerwać leczenie	

¹W 1. dniu 21-dniowego cyklu należy jednocześnie zmniejszyć dawki produktu Naveruclif i karboplatyny. W 8. lub 15. dniu 21-dniowego cyklu należy zmniejszyć dawkę produktu Naveruclif; dawkę karboplatyny należy zmniejszyć w kolejnym cyklu.

²Przez nie więcej niż 7 dni po zaplanowanym Dniu 1. podania dawki w kolejnym cyklu.

Dla toksyczności skórnej 2. lub 3. stopnia, biegunki 3. stopnia lub zapalenia błony śluzowej jamy ustnej 3. stopnia, należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1, a następnie ponownie rozpocząć leczenie zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabeli 5. Dla neuropatii obwodowej ≥ 3. stopnia należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1. Leczenie można ponownie podjąć z wykorzystaniem kolejnej, niższej dawki w kolejnym cyklu leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabeli 5. Dla jakiegokolwiek innych objawów toksyczności niehematologicznej stopnia 3 lub 4, należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 2, a następnie wznowić leczenie zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabeli 5.

Tabela 5: Zmniejszenie dawki przy wystąpieniu toksyczności niehematologicznej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

Toksyczność niehematologiczna	Wystąpienie	Dawka produktu Naveruclif (mg/m ² pc.) ¹	Dawka karboplatyny (AUC mg•min/ml) ¹
Toksyczność skórna 2. lub 3. stopnia Biegunka 3. stopnia Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 3. stopnia Neuropatia obwodowa ≥ 3. stopnia Jakiegokolwiek inne objawy toksyczności niehematologicznej 3. lub 4. stopnia	Pierwsze	75	4,5
	Drugie	50	3,0
	Trzecie	Przerwać leczenie	
Toksyczność skórna, biegunka lub zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 4. stopnia	Pierwsze	Przerwać leczenie	

¹W 1. dniu 21-dniowego cyklu należy jednocześnie zmniejszyć dawki produktu Naveruclif i karboplatyny. W 8. lub 15. dniu 21-dniowego cyklu należy zmniejszyć dawkę produktu Naveruclif; dawkę karboplatyny należy zmniejszyć w kolejnym cyklu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita > 1 do ≤ 1,5 x górna granica normy i aminotransferaza asparaginianowa [AST] ≤ 10 x górna granica normy) nie jest

konieczna modyfikacja dawki, niezależnie od wskazania. U tych pacjentów należy stosować takie same dawki, jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

W przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5$ do ≤ 5 x górna granica normy i $AST \leq 10$ x górna granica normy), wskazane jest zmniejszenie dawki o 20%. Zmniejszoną dawkę można ponownie zwiększyć do poziomu stosowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, jeżeli pacjent dobrze znosi leczenie przez co najmniej dwa cykle (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie modyfikacji dawki u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie ma wystarczających danych pozwalających na określenie dawkowania u pacjentów z bilirubiną całkowitą > 5 x górna granica normy lub $AST > 10$ x górna granica normy, niezależnie od wskazania (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny ≥ 30 do < 90 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja początkowej dawki produktu Naveruclif. Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecanie modyfikacji dawki Naveruclif u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej nie ma konieczności innych modyfikacji dawkowania niż te, które dotyczą wszystkich pacjentów.

Spośród 229 pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali nanocząsteczki albuminy ludzkiej i palitakselu w monoterapii raka piersi, 13% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a mniej niż 2% pacjentów było w wieku 75 lat i powyżej. Nie stwierdzono zwiększonej częstości objawów toksycznych u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, którym podawano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i palitakselu. Kolejna analiza, przeprowadzona w grupie 981 pacjentów, którzy otrzymywali nanocząsteczki albuminy ludzkiej i palitakselu w monoterapii przerzutowego raka piersi, spośród których 15% było w wieku 65 lat i powyżej oraz 2% w wieku 75 lat i powyżej, wykazała jednak częstsze występowanie krwawienia z nosa, biegunki, odwodnienia, zmęczenia oraz obrzęków obwodowych u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.

Spośród 421 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali nanocząsteczki albuminy ludzkiej i palitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, 41% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a 10% pacjentów było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej, którzy otrzymywali nanocząsteczki albuminy ludzkiej i palitakselu i gemcytabinę, stwierdzono zwiększoną częstość ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (patrz punkt 4.4). Zanim leczenie będzie wzięte pod uwagę, pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w wieku 75 lat i powyżej należy dokładnie zbadać (patrz punkt 4.4).

Spośród 514 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc biorących udział w randomizowanym badaniu, którzy otrzymywali nanocząsteczki albuminy ludzkiej i palitakselu w skojarzeniu z karboplatiną, 31% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a 3,5% pacjentów było w wieku 75 lat i powyżej. Przypadki mielosupresji, neuropatii obwodowej oraz bólu stawów były częstsze u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Doświadczenie związane ze stosowaniem nanocząsteczek albuminy ludzkiej i palitakselu/karboplatyny u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone.

Modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne wykorzystujące dane pochodzące od 125 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazało, że pacjenci w wieku 65 lat i powyżej mogą być bardziej narażeni na wystąpienie neutropenii podczas pierwszego cyklu leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nanocząsteczek albuminy ludzkiej i palitakselu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można zalecić określonego dawkowania. Nie ma uzasadnienia stosowania nanocząsteczek albuminy ludzkiej i palitakselu w populacji dzieci i młodzieży dla wskazania przerzutowy rak piersi, gruczolakorak trzustki lub niedrobnokomórkowy rak płuc.

Sposób podawania

Produkt Naveruclif jest przeznaczony do podawania dożylnego. Przygotowaną do użycia dyspersję produktu Naveruclif należy podawać dożylnie, poprzez zestaw do infuzji zawierający filtr 15 µm. Po podaniu zaleca się przepłukać linię dożylną 9 mg/ml (0,9%) roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań, aby zapewnić całkowite podanie dawki.

Instrukcja dotycząca odtwarzania produktu leczniczego przed podaniem: patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Laktacja (patrz punkt 4.6).

Pacjenci, u których przed leczeniem liczba neutrofilów była $< 1\ 500$ komórek/mm³.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Naveruclif jest nanocząsteczkową formacją paklitakselu opartą na nośniku albuminowym, przez co może on wykazywać odmiennie właściwości farmakologiczne od paklitakselu w innej formacji (patrz punkty 5.1 i 5.2). Nie należy zastępować go paklitakselem w innej formacji.

Nadwrażliwość

Zgłaszano rzadkie występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie reakcje anafilaktyczne ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie leku, rozpocząć leczenie objawowe i nie podejmować повторно leczenia paklitakselem.

Hematologia

Podczas leczenia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i palitakselu często występuje zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia). Neutropenia, zależna od dawki, jest objawem toksyczności ograniczającym jej wielkość. W czasie terapii produktem Naveruclif należy często kontrolować morfologię krwi. Produktu Naveruclif nie należy podawać pacjentowi повторно, dopóki liczba neutrofilów nie zwiększy się do powyżej $1\ 500$ komórek/mm³, a liczba płytek krwi do powyżej $100\ 000$ komórek/mm³ (patrz punkt 4.2).

Neuropatia

W czasie leczenia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i palitakselu często występuje neuropatia czuciowa, choć rozwinięcie się ciężkich objawów obserwowane jest rzadziej. Pojawienie się neuropatii stopnia 1. lub 2. zwykle nie powoduje konieczności zmniejszenia dawki. W przypadku rozwoju neuropatii czuciowej stopnia 3. w trakcie stosowania produktu Naveruclif w monoterapii, leczenie należy wstrzymać do czasu jej regresji do stopnia 1. lub 2., po czym zmniejszyć dawkę produktu Naveruclif we wszystkich dalszych cyklach leczenia (patrz punkt 4.2). W przypadku skojarzonego podawania produktu Naveruclif oraz karboplatyny, jeżeli wystąpi neuropatia obwodowa stopnia 3. lub wyższego, należy wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów do stopnia 0. lub 1., a następnie zmniejszyć dawkę w kolejnych cyklach podawania produktu Naveruclif

i karboplatyny (patrz punkt 4.2).

Posocznica

U 5% pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną zgłaszano wystąpienie posocznicy, niezależnie od tego, czy wystąpiła u nich neutropenia. Powikłania choroby podstawowej - raka trzustki, a w szczególności niedrożność dróg żółciowych lub obecność stentu w drogach żółciowych, uznano za istotne czynniki przyczyniające się do rozwoju posocznicy. Jeżeli u pacjenta wystąpi gorączka (niezależnie od liczby neutrofilii), należy rozpocząć stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. W przypadku gorączki neutropenicznej, należy wstrzymać podawanie produktu Naveruclif i gemcytabiny do czasu ustąpienia gorączki i zwiększenia całkowitej liczby neutrofilii do $\geq 1\ 500$ komórek/mm³, a następnie należy kontynuować leczenie z zastosowaniem mniejszych dawek (patrz punkt 4.2).

Zapalenie pęcherzyków płucnych

Zapalenie pęcherzyków płucnych wystąpiło u 1% pacjentów, u których stosowano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w monoterapii oraz u 4% pacjentów, u których stosowano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną. Należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia pęcherzyków płucnych. Po zdiagnozowaniu zapalenia pęcherzyków płucnych i po wykluczeniu etiologii infekcyjnej, należy definitywnie przerwać stosowanie produktu Naveruclif i gemcytabiny i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie oraz działania wspomagające (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ paklitaksel może wykazywać wyższą toksyczność u pacjentów z niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Naveruclif pacjentom z tej grupy. Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia toksyczności, szczególnie pod względem zahamowania czynności szpiku; pacjenci tacy powinni być pod ścisłą obserwacją w kierunku objawów silnego zahamowania czynności szpiku.

Produkt Naveruclif nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z bilirubiną całkowitą > 5 x górna granica normy lub AST > 10 x górna granica normy. Ponadto, produkt Naveruclif nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5$ x górna granica normy i AST ≤ 10 x górna granica normy) (patrz punkt 5.2).

Kardiotoksyczność

Wśród pacjentów przyjmujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu obserwowano rzadko przypadki zastoinowej niewydolności serca i zaburzenia czynności lewej komory serca. Większość z tych pacjentów była uprzednio narażona na działanie produktów leczniczych o działaniu kardiotoksycznym, takich jak antracykliny lub cierpiała na chorobę serca. Z tego względu pacjenci z tej grupy otrzymujący produkt Naveruclif muszą być ściśle monitorowani przez lekarzy w celu wykrycia zaburzeń czynności serca.

Przerzuty do OUN

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie zostały jeszcze ustalone. Przerzuty do OUN zwykle nie poddają się chemioterapii systemowej.

Objawy żołądkowo-jelitowe

Jeśli po podaniu produktu Naveruclif wystąpią u pacjenta nudności, wymioty lub biegunka, można podać typowe leki przeciwwymiotne i zapierające.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (ang. cystoid macular oedema, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne.

W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku płamki żółtej, należy zakończyć leczenie produktem Naveruclif oraz zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w wieku 75 lat i powyżej

W przypadku pacjentów w wieku 75 lat i powyżej nie wykazano korzyści z leczenia skojarzonego nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu i gemcytabiną. U pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat), którzy otrzymywali nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu i gemcytabinę, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, w tym zaburzenia obrazu krwi, neuropatia obwodowa, zmniejszony apetyt i odwodnienie. Należy dokładnie ocenić możliwość tolerowania produktu Naveruclif w skojarzeniu z gemcytabiną u pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w wieku 75 lat i powyżej, mając szczególnie na uwadze ocenę sprawności, schorzenia towarzyszące i podwyższone ryzyko zakażeń (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Inne

Pomimo, że dostępne dane są ograniczone, nie wykazano jednoznacznej korzyści względem wydłużenia całkowitego przeżycia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z prawidłowym poziomem markera nowotworowego CA 19-9 mierzonym przed rozpoczęciem leczenia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu i gemcytabiną (patrz punkt 5.1).

Erlotyningu nie należy podawać jednocześnie z produktem Naveruclif i gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm paklitakselu przebiega częściowo z udziałem izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Z tej przyczyny, przy braku badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji pomiędzy lekami, należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu jednocześnie z lekami o znanych własnościach hamujących CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ketokonazol i inne środki przeciwgrzybicze pochodne imidazolu, erytromycyna, fluoksetyna, gemfibrozyl, klopidogrel, cymetydyna, rytonawir, sakwinawir, indynawir oraz nelfinawir) z uwagi na możliwość zwiększonej toksyczności paklitakselu z powodu większej ekspozycji na paklitaksel. Nie zaleca się podawania paklitakselu jednocześnie z lekami o znanych własnościach indukujących CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, efawirenz, newirapina), ponieważ mniejsza ekspozycja na paklitaksel może zmniejszać jego skuteczność.

Paklitaksel i gemcytabina nie są metabolizowane na drodze tego samego szlaku metabolicznego. Klirens paklitakselu jest determinowany głównie poprzez metabolizm przy udziale CYP2C8 i CYP3A4, po czym następuje wydalanie z żółcią, natomiast gemcytabina jest inaktywowana przez deaminazę cytydynową, a następnie wydalana z moczem. Nie oceniano występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktem Naveruclif a gemcytabiną u ludzi.

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne dotyczące nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu oraz karboplatyny z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Nie wystąpiły żadne istotne klinicznie interakcje pomiędzy nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu i karboplatyną.

Zalecane jest stosowanie produktu Naveruclif jako monoterapia w leczeniu raka piersi, w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu gruczolakoraka trzustki lub w skojarzeniu z karboplatyną w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc (patrz punkt 4.1).

Produktu Naveruclif nie należy stosować w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po okresie leczenia produktem Naveruclif. Mężczyźni leczeni produktem Naveruclif powinni stosować skuteczną antykoncepcję i unikać spłodzenia dziecka w czasie trwania leczenia i do sześciu miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Dane dotyczące leczenia paklitaksemem w okresie ciąży u człowieka są bardzo ograniczone. Przypuszcza się, że paklitaksel stosowany w okresie ciąży może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Naveruclif kobiety mogące zajść w ciążę powinny wykonać test ciążowy. Produktu Naveruclif nie wolno stosować w czasie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody zapobiegania ciąży, chyba, że stan kliniczny matki wymaga leczenia paklitaksemem.

Karmienie piersią

Paklitaksel i/lub jego metabolity były wydzielane do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy paklitaksel przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ u niemowląt karmionych piersią mogą potencjalnie wystąpić poważne działania niepożądane, produkt Naveruclif jest w czasie laktacji przeciwwskazany. Przez cały okres trwania terapii należy zaniechać karmienia piersią.

Płodność

Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu powodują niepłodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3). Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że mogą zmniejszać płodność mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia swojego nasienia, ponieważ po stosowaniu produktu Naveruclif możliwa jest nieodwracalna bezpłodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paklitaksel wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Paklitaksel może spowodować objawy niepożądane, takie jak zmęczenie (bardzo często) i zawroty głowy (często), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy pouczyć, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku pojawienia się znużenia lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi, klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu były neutropenia, neuropatia obwodowa, ból stawów/ból mięśni oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W Tabeli 6 podane są zdarzenia niepożądane związane z podawaniem nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu w monoterapii w ramach badań klinicznych, niezależnie od dawki i choroby pacjenta (n = 789), podawaniem nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną w przypadku pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w ramach badania klinicznego fazy III (n=421), podawaniem nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w ramach badania klinicznego fazy III (n=514) oraz obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zastosowano następujące kategorie częstości: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6: Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu

	Monoterapia (N=789)	Leczenie skojarzone z zastosowaniem gemcytabiny (N =421)	Leczenie skojarzone z zastosowaniem karboplatyny (N = 514)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
<i>Często:</i>	Zakażenie, zakażenie układu moczowego, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydoza, zapalenie zatok	Posocznica, zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej	Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych
<i>Niezbyt często:</i>	Posocznica ¹ , posocznica neutropeniczna ¹ , zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zapalenie nosogardzieli, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka pospolita, zakażenie wirusowe, półpasiec, zakażenia grzybicze, zakażenie związane ze stosowaniem cewnika, zakażenie w miejscu wstrzyknięcia		Posocznica, kandydoza jamy ustnej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
<i>Niezbyt często:</i>	martwica nowotworów, ból przerzutowy		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
<i>Bardzo często:</i>	mielosupresja, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia	Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Neutropenia ³ , małopłytkowość ³ , niedokrwistość ³ , leukopenia ³
<i>Często:</i>	Gorączka neutropeniczna	Pancytopenia	Gorączka neutropeniczna, limfopenia
<i>Niezbyt często:</i>		Zakrzepowa plamica małopłytkowa	Pancytopenia
<i>Rzadko</i>	Pancytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			
<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość		Nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość
<i>Rzadko:</i>	Ciężka nadwrażliwość ¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
<i>Bardzo często:</i>	Jadłowstręt	Odwodnienie, utrata łąknienia, hipokaliemia	Utrata łąknienia

<i>Często:</i>	Odwodnienie, utrata łaknienia, hipokaliemia		Odwodnienie
<i>Niezbyt często</i>	Hipofosfatemia, zatrzymanie płynów, niedobór albumin we krwi, nadmierne pragnienie, hiperglikemia, hipokalcemia, hipoglikemia, hiponatermia		
<i>Nieznana:</i>	Zespół rozpadu guza ¹		

Zaburzenia psychiczne			
<i>Bardzo często:</i>			
<i>Często</i>	Depresja, bezsenność, lęk	Depresja, bezsenność	
<i>Niezbym często:</i>	Niepokój ruchowy	Lęk	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego			
<i>Bardzo często:</i>	Neuropatia obwodowa, neuropatia, niedoczulica, parestezja	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy, ból głowy, opaczne odczuwanie smaku	Neuropatia obwodowa
<i>Często:</i>	Obwodowa neuropatia sensoryczna, zawroty głowy, ruchowa neuropatia obwodowa, ataksja, ból głowy, zaburzenia czucia, senność, opaczne odczuwanie smaku		Zawroty głowy, ból głowy, opaczne odczuwanie smaku
<i>Niezbym często:</i>	Polineuropatia, arefleksja, omdlenia, zawroty głowy ze zmiany położenia, dyskineza, osłabienie odruchów, neuralgia, ból neuropatyczny, drżenie, utrata czucia	Porażenie nerwu VII	
<i>Nieznana:</i>	Porażenie wielu nerwów czaszkowych ¹		
Zaburzenia oka			
<i>Często:</i>	Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, suchość oczu, suche zapalenie rogówki i spojówki, wypadanie brwi i rzęs	Zwiększone łzawienie	Niewyraźne widzenie
<i>Niezbym często:</i>	Obniżenie ostrości wzroku, nieprawidłowe widzenie, podrażnienie oczu, ból oka, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, swędzenie oczu, zapalenie rogówki	Torbielowaty obrzęk płamki	
<i>Rzadko:</i>	Torbielowaty obrzęk płamki ¹		
Zaburzenia ucha i błędnika			
<i>Często:</i>	Zawroty głowy		
<i>Niezbym często:</i>	Szum uszny, ból ucha		
Zaburzenia serca			
<i>Często:</i>	Zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz, częstoskurcz nadkomorowy	Zastoinowa niewydolność serca, częstoskurcz	
<i>Rzadko:</i>	Zatrzymanie akcji serca, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, blok przedsionkowo-komorowy ¹ , bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe			
<i>Często:</i>	Nadciśnienie, obrzęk limfatyczny, uderzenia krwi do głowy, uderzenia gorąca	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze

<i>Niezbyt często:</i>	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, obwodowe uczucie zimna	Uderzenia krwi do głowy	Uderzenia krwi do głowy
<i>Rzadko:</i>	Zakrzepica		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
<i>Bardzo często:</i>		Duszność, krwawienie z nosa, kaszel	Duszność
<i>Często:</i>	Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych ² , duszność, krwawienie z nosa, ból gardła i krtani, kaszel, zapalenie błon śluzowych nosa, nieżyt nosa	Zapalenie płuc, nieżyt nosa	Krwioplucie, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Zatory w płucach, choroba zakrzepowo-zatorowa płuc, wysięk opłucnowy, kaszel z odpluwaniem, duszność wysiłkowa, zablokowanie zatok, ściszenie odgłosów oddechowych, mokry kaszel, katar alergiczny, chrypka, zablokowany nos, suchość błony śluzowej nosa, świszczący oddech	Suchość w gardle, suchość nosa	Zapalenie płuc
<i>Nieznana:</i>	Niedowład strun głosowych ¹		
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Bardzo często:</i>	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, ból brzucha, ból w nadbrzuszu	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia
<i>Często:</i>	Refluks żołądkowo-przełykowy, niestrawność, ból brzucha, rozdęcie brzucha, ból w nadbrzuszu, osłabienie czucia w jamie ustnej	Niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	Zapalenie jamy ustnej, niestrawność, trudności w połykaniu, ból brzucha
<i>Niezbyt często:</i>	Krwotok z odbytnicy, dysfagia, oddawanie wiatrów, ból języka, suchość w jamie ustnej, ból dziąseł, luźne stolce, zapalenie przełyku, ból w podbrzuszu, owrzodzenie jamy ustnej, ból w jamie ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
<i>Często:</i>		Zapalenie dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia
<i>Niezbyt często:</i>	Hepatomegalia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Bardzo często:</i>	Wypadanie włosów, wysypka	Wypadanie włosów, wysypka	Wypadanie włosów, wysypka

<i>Często:</i>	Świąd, sucha skóra, zaburzenia dotyczące paznokci, rumień, zabarwienie/odbarwienie paznokci, nadmierna pigmentacja skóry, onycholiza, zmiany w obrębie paznokci	Świąd, sucha skóra, zaburzenia dotyczące paznokci	Świąd, zaburzenia dotyczące paznokci
<i>Niezbyt często:</i>	Reakcja nadwrażliwości na światło, pokrzywka, ból skóry, uogólniony świąd, swędząca wysypka, zaburzenie skóry, nadmierna potliwość, złuszczenie paznokcia, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, zapalenie skóry, poty nocne, wysypka grudkowo-plamkowa, bielactwo, przerzedzenie owłosienia, tkliwość łożysk paznokci, dolegliwość w obrębie paznokcia, wysypka grudkowa, wysypka plamkowa, zmiana skórna, obrzęk twarzy		Łuszczenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka
<i>Bardzo rzadko:</i>	Zespół Stevensa-Johnsona ¹ , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ¹		
<i>Nieznana:</i>	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej ^{1,4} , twardzina układowa ¹		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
<i>Bardzo często:</i>	Ból stawów, ból mięśni	Ból stawów, ból mięśni, bóle kończyn	Ból stawów, ból mięśni
<i>Często:</i>	Ból pleców, bóle kończyn, bóle kostne, skurcze mięśni, ból kończyn	Oslabienie mięśni, bóle kostne	Ból pleców, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe
<i>Niezbyt często:</i>	Ból ścian klatki piersiowej, osłabienie mięśniowe, ból karku, ból w pachwinie, skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból boku, dolegliwości kończyn, osłabienie mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
<i>Często:</i>		Ostra niewydolność nerek	
<i>Niezbyt często:</i>	Krwiomocz, bolesne oddawanie moczu, częstomocz, oddawanie moczu w nocy, wielomocz, nietrzymanie moczu	Zespół hemolityczno-mocznicy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
<i>Niezbyt często:</i>	Bóle piersi		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często:</i>	Zmęczenie, astenia, gorączka	Zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk obwodowy, dreszcze	Zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy

	Złe samopoczucie, ospałość, osłabienie, obrzęk obwodowy, zapalenie błony śluzowej, ból, zeszywnienie mięśni, obrzęk, zmniejszenie stanu sprawności, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, nadmierna gorączka	Odczyn w miejscu podawania wlewu	Gorączka, bólu w klatce piersiowej
<i>Niezbyt często:</i>	Dyskomfort w klatce piersiowej, nieprawidłowy chód, obrzęk, reakcje w miejscu wstrzyknięcia		Zapalenie błon śluzowych, wynacznienie w miejscu podawania wlewu, stan zapalny w miejscu podawania wlewu, wysypka w miejscu podawania wlewu
<i>Rzadko:</i>	Wynacznienie		
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często:</i>		Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	
<i>Często:</i>	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie temperatury ciała, zwiększenie aktywności transferazy gamma-glutamylowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
<i>Niezbyt często:</i>	Podwyższone ciśnienie krwi, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie fosforu we krwi, obniżone stężenie potasu we krwi, podwyższone stężenie bilirubiny		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
<i>Niezbyt często:</i>	Stłuczenia		

<i>Rzadko:</i>	Zjawisko nawrotu objawów popromiennych, popromienne zapalenie płuc		
----------------	--	--	--

¹ Zgodnie z informacjami uzyskanymi na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu do obrotu.

² Częstość występowania zapalenia pęcherzyków płucnych obliczono na podstawie połączonych danych z badań klinicznych z udziałem 1 310 pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w monoterapii raka piersi oraz w innych wskazaniach.

³ W oparciu o wyniki laboratoryjne: maksymalny poziom mielosupresji (w populacji leczonej).

⁴ U niektórych pacjentów wcześniej leczonych kapecytabiną.

Opis wybranych działań niepożądanych

W tej części wymieniono najczęściej występujące i klinicznie najistotniejsze działania niepożądane, jakie wystąpiły u pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu do wstrzykiwań.

Występowanie działań niepożądanych oceniono u 229 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, którym raz na trzy tygodnie podawano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w dawce 260 mg/m² pc. w kluczowym badaniu klinicznym fazy III (monoterapia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu).

Występowanie działań niepożądanych oceniono u 421 pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki otrzymujących albuminę ludzką i paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną oraz (nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w dawce 125 mg/m² pc. w skojarzeniu z gemcytabiną w dawce 1 000 mg/m² pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu) i u 402 pacjentów otrzymujących jedynie gemcytabinę w ramach systemowej terapii pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki (nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabina).

Działania niepożądane oceniono u 514 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną (nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w dawce 100 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu każdego 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z karboplatiną w 1. dniu każdego cyklu) w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III z grupą kontrolną (nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatyna). Zgłaszana przez pacjenta toksyczność taksanów została poddana ocenie z wykorzystaniem 4 podskali kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii nowotworów FACT dla taksanów. Z wykorzystaniem analizy powtórzeń pomiarów, w trzech z czterech podskali (neuropatia obwodowa, ból w dłoniach i stopach, słyszenie) wykazano wyższość nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu i karboplatyny ($p \leq 0,002$). Dla innej podskali (obrzęk) nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami leczonych pacjentów.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabina

W trakcie badania klinicznego z udziałem pacjentów z gruczolakorakiem trzustki, posocznice zgłaszano u 5% pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, niezależnie od tego, czy wystąpiła u nich neutropenia. Spośród 22 przypadków posocznicy zgłoszonych u pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, 5 przypadków zakończyło się zgonem. Powikłania choroby podstawowej - raka trzustki, a w szczególności niedrożność dróg żółciowych lub obecność stentu w drogach żółciowych, uznano za istotne czynniki przyczyniające się do rozwoju posocznicy. Jeżeli u pacjenta wystąpi gorączka (niezależnie od liczby neutrofilii), należy rozpocząć stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. W przypadku gorączki neutropenicznej należy wstrzymać podawanie produktu Naveruclif i gemcytabiny do czasu ustąpienia gorączki i zwiększenia ANC do $\geq 1\,500$ komórek/mm³, a następnie należy wznowić leczenie z zastosowaniem mniejszych poziomów dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Monoterapia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu – przerzutowy rak piersi

W przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem piersi najczęstszym, ważnym objawem toksyczności hematologicznej była neutropenia (zaobserwowana u 79% pacjentów), która szybko przemijała i była zależna od dawki. U 71% pacjentów obserwowano leukopenię. Neutropenia 4. stopnia

(< 500 komórek/mm³) wystąpiła u 9% pacjentów, u których stosowano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u czterech pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu. Niedokrwistość (Hb < 10 g/dl) zaobserwowano u 46% pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu; a w trzech przypadkach była to niedokrwistość ciężka (Hb < 8 g/dl). Limfopenię obserwowano u 45% pacjentów.

Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabina

W Tabeli 7 przedstawiono częstość i nasilenie zaburzeń hematologicznych wykrytych w testach laboratoryjnych u pacjentów, którym podawano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, lub tylko gemcytabinę.

Tabela 7: Nieprawidłowości hematologiczne wykryte w testach laboratoryjnych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z gruczolakorakiem trzustki

	Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu (125 mg/m ² pc.)/ gemcytabina		gemcytabina	
	Stopnie 1.-4. (%)	Stopień 3.-4. (%)	Stopnie 1.-4. (%)	Stopień 3.-4. (%)
Niedokrwistość ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a ocenie poddano 405 pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabinę

^b ocenie poddano 388 pacjentów otrzymujących gemcytabinę

^c ocenie poddano 404 pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabinę

Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatyna

W grupie pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu niedokrwistość i trombocytopenia były zgłaszane częściej niż w grupie pacjentów leczonych produktem Taxol i karboplatyną (odpowiednio, 54% vs 28% oraz 45% vs 27%).

Zaburzenia układu nerwowego

Monoterapia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu – przerzutowy rak piersi

Ogólnie biorąc, u pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu częstość występowania i nasilenie neurotoksyczności były zależne od dawki. Neuropatia obwodowa (głównie neuropatia czuciowa stopnia 1. lub 2.) zaobserwowana została u 68% pacjentów przyjmujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu, przy czym 10% miało neuropatię stopnia 3., zaś stopnia 4. nie zaobserwowano.

Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabina

U pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, mediana czasu do wystąpienia po raz pierwszy neuropatii obwodowej stopnia 3. wynosiła 140 dni. Mediana czasu do uzyskania poprawy o co najmniej 1 stopień wynosiła 21 dni, natomiast mediana czasu do uzyskania poprawy w przedmiocie neuropatii obwodowej stopnia 3. do stopnia 0. lub 1. wynosiła 29 dni. Spośród pacjentów, u których leczenie przzerwano z powodu neuropatii obwodowej, 44% (31/70 pacjentów) było w stanie kontynuować leczenie nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu z zastosowaniem niższej dawki. U żadnego z pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną nie wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 4.

Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatyna

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu i karboplatyną, mediana czasu do pierwszego wystąpienia związanej z leczeniem neuropatii obwodowej stopnia 3. wynosiła 121 dni, natomiast mediana czasu do ustąpienia objawów związanych neuropatią obwodową ze stopnia 3. do stopnia 1. wynosiła 38 dni. U żadnego z pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu i karboplatyną nie wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 4.

Zaburzenia oka

W trakcie leczenia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu rzadko zgłaszano zmniejszenie ostrości widzenia w wyniku torbielowatego obrzęku plamki (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabina

Zapalenie pęcherzyków płucnych występowało u 4% pacjentów, u których stosowano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną. Spośród 17 zgłoszonych przypadków posocznicy u pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, 2 przypadki zakończyły się zgonem. Należy dokładnie obserwować wszystkich pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia pęcherzyków płucnych. Po zdiagnozowaniu zapalenia pęcherzyków płucnych i po wykluczeniu etiologii infekcyjnej, należy definitywnie przerwać stosowanie produktu Naveruclif i gemcytabiny i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie oraz działania wspomagające (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Monoterapia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu – przerzutowy rak piersi

Nudności pojawiły się u 29% pacjentów, a biegunka u 25% pacjentów.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Monoterapia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu – przerzutowy rak piersi

U > 80% pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu wystąpiło łysienie. Większość przypadków łysienia miała miejsce w okresie krótszym niż miesiąc od rozpoczęcia stosowania nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu. Oczekuje się, że nasilone wypadanie włosów ($\geq 50\%$) nastąpi u większości pacjentów, u których wystąpiło łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Monoterapia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu – przerzutowy rak piersi

U 32% pacjentów przyjmujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu wystąpiły bóle stawowe, określone jako ciężkie w 6% przypadków. Bóle mięśniowe wystąpiły u 24% pacjentów przyjmujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu, określone jako ciężkie w 7% przypadków. Objawy były zwykle przemijające, występowały po trzech dniach od podania dawki nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu i ustępowały w ciągu tygodnia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Monoterapia nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu – przerzutowy rak piersi

W 40% przypadków obserwowano osłabienie/znużenie.

Dzieci i młodzież

W badaniu wzięło udział 106 pacjentów, z których 104 należało do grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). U każdego pacjenta wystąpiło przynajmniej 1 działanie niepożądane. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należała neutropenia, niedokrwistość, leukopenia i gorączka. Ciężkie działania niepożądane zgłaszane u więcej niż 2 pacjentów obejmowały gorączkę, ból pleców, obrzęk obwodowy i wymioty. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u ograniczonej liczby pacjentów należących do grupy dzieci i młodzieży leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu, a ich profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w populacji osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka na przedawkowanie paklitakselu. W wypadku przedawkowania należy pacjenta ściśle obserwować. Leczenie należy skierować na główne przewidywane objawy toksyczności, tzn. zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie śluzówki i neuropatię obwodową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01CD01

Mechanizm działania

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Poza tym, paklitaksel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.

Produkt Naveruclif zawiera nanocząsteczki wielkości około 180 nm zbudowane z albuminy surowicy ludzkiej i paklitakselu, w których paklitaksel występuje w postaci niekryształicznej, amorficznej. Po podaniu dożylnym nanocząsteczki ulegają natychmiastowej dysocjacji do rozpuszczalnych kompleksów albuminy z paklitakselem wielkości 10 nm. Albumina jest znanym czynnikiem ułatwiającym śródbłonkową, kaweołarną transcytozę składników osocza. Badania *in vitro* wykazały, że obecność albuminy usprawnia transport paklitakselu przez komórki śródbłonka. Podejrzewa się, że usprawniony kaweołarny transport przez błony komórkowe odbywa się za pośrednictwem receptora albuminy gp-60 oraz że w okolicy guza następuje zwiększone gromadzenie się paklitakselu dzięki białku SPARC (ang. *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine*), które wiąże się z albuminą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi

Dane zebrane w dwóch otwartych badaniach jednoramiennych z udziałem 106 pacjentów oraz w randomizowanym badaniu porównawczym fazy III z udziałem 454 pacjentów potwierdzają, że nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu mogą być stosowane w przerzutowym raku piersi. Dane te przedstawione są poniżej.

Otwarte badania jednoramienne

W pierwszym badaniu nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu podawane były w 30-minutowej infuzji w dawce 175 mg/m² pc. grupie 43 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. W drugim badaniu podawano 300 mg/m² pc. w postaci 30-minutowej infuzji grupie 63 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Pacjentów leczono bez premedykacji steroidami i bez wspomagającego stosowania G-CSF (ang. *Granulocyte Cell Stimulating Factor*). Cykle leczenia podawano co 3 tygodnie. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie u wszystkich pacjentów wynosiły odpowiednio 39,5% (95% CI: 24,9%; 54,2%) i 47,6% (95% CI: 35,3%; 60,0%). Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 5,3 miesiąca (175 mg/m²; 95% CI: 4,6; 6,2 mies.) oraz 6,1 miesiąca (300 mg/m²; 95% CI: 4,2; 9,8 mies.)

Randomizowane badanie porównawcze

To wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone zostało z udziałem pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, którzy leczeni byli co 3 tygodnie paklitakselem w monoterapii, stosowanym

w rozpuszczalniku w dawce 175 mg/m² pc. Podawanej w czasie 3-godzinnej infuzji z premedykacją osłaniającą przed nadwrażliwością (N = 225), albo nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu w dawce 260 mg/m² pc. podawanym w czasie 30-minutowej infuzji bez premedykacji (N = 229).

Przy przystępowaniu do badania 64% pacjentów cechowało upośledzenie stanu sprawności (ECOG 1 lub 2); u 79% występowały przerzuty do narządów trzewnych, a u 76% występowały więcej niż 3 miejsca przerzutów. Czternastu procent pacjentów nie poddawano wcześniej żadnej chemioterapii; 27% poddano chemioterapii wyłącznie adiuwantowej, 40% wyłącznie chemioterapii przeciwprzerzutowej, a 19% zarówno chemioterapii adiuwantowej, jak i chemioterapii przeciwprzerzutowej. Pięćdziesiąt dziewięć procent pacjentów otrzymywało lek badany jako terapię drugiego lub dalszego rzutu. Siedemdziesiąt siedem procent pacjentów otrzymywało wcześniej antracykliny.

Wyniki wskaźnika odpowiedzi ogółem, czasu do progresji i przeżycia bez progresji u pacjentów poddawanych terapii > 1. rzutu podane są poniżej.

Tabela 8: Wyniki dotyczące wskaźnika odpowiedzi ogółem, mediany czasu do progresji i przeżycia bez progresji, w ocenie lekarza prowadzącego badanie

Parametr skuteczności	Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu (260 mg/m ²)	Paklitaksel w rozpuszczalniku (175 mg/m ²)	Wartość p
<i>Wskaźnik odpowiedzi [95% CI] (%)</i>			
>1. rzut terapii	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Mediana czasu do progresji [95% CI] (tygodnie)</i>			
>1. rzut terapii	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediana przeżycia bez progresji [95% CI] (tygodnie)</i>			
>1. rzut terapii	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Przeżycie [95% CI] (tygodnie)</i>			
>1. rzut terapii	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

^aDane te pochodzą z Addendum do Raportu Badania Klinicznego CA012-0, wersja oznaczona jako ostateczna (23 marca 2005 r.)

^a test chi-kwadrat

^b test log-rank

U dwustu dwudziestu dziewięciu pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania leku. Neurotoksyczność paklitakselu oceniano na podstawie poprawy o jeden stopień u pacjentów z objawami neuropatii obwodowej 3. stopnia w dowolnym momencie terapii. Naturalny przebieg neuropatii obwodowej do powrotu do wartości wyjściowych ze względu na

toksyczność kumulacyjną nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu po > 6 kursach terapii nie został oceniony i pozostaje nieznany.

Gruczolakorak trzustki

Przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne z udziałem 861 pacjentów, aby porównać leczenie skojarzone nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu i gemcytabiną z monoterapią gemcytabiną, jako leczeniem pierwszego rzutu pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki. Pacjentom (N=431) w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu, podawano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w postaci wlewu dożylnego trwającego od 30 do 40 minut, w dawce 125 mg/m² pc., po czym we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 40 minut podawano gemcytabinę w dawce 1 000 mg/mm² pc. W grupie otrzymującej porównywane leczenie alternatywne, pacjentom (N=430) podawano gemcytabinę w monoterapii, zgodnie z zalecanym dawkowaniem i schematem leczenia. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub do wystąpienia nietolerowanej toksyczności leku. Spośród 431 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki randomizowanych do grupy otrzymującej nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, większość (93%) stanowili pacjenci rasy białej, 4% pacjenci rasy czarnej i 2% pacjenci rasy żółtej. U 16% pacjentów stopień sprawności w skali Karnofsky'ego wynosił 100; u 42% pacjentów - 90; u 35% pacjentów - 80; u 7% pacjentów - 70, a u mniej niż 1% pacjentów wynosił poniżej 70. Z badania wykluczono pacjentów wysokiego ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego, z chorobą tętnic obwodowych i (lub) zaburzeniami tkanki łącznej i (lub) śródmiąższową chorobą płuc.

Mediana czasu leczenia, jakiemu poddani byli pacjenci, wynosiła 3,9 miesiąca w grupie otrzymującej nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną i 2,8 miesiąca w grupie otrzymującej gemcytabinę. Leczenie kontynuowano przez 6 miesięcy lub dłużej u 32% pacjentów w grupie otrzymującej nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu z gemcytabiną, w porównaniu do 15% pacjentów w grupie otrzymującej gemcytabinę. W populacji poddanej leczeniu mediana intensywności dawki gemcytabiny wynosiła 75% w grupie otrzymującej nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną oraz 85% w grupie otrzymującej gemcytabinę. Mediana relatywnej intensywności dawki nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu wynosiła 81%. Mediana dawki kumulacyjnej gemcytabiny była wyższa w grupie otrzymującej nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu z gemcytabiną (11 400 mg/m² pc.) w porównaniu do grupy otrzymującej gemcytabinę (9 000 mg/m² pc.).

Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności była przeżywalność ogółem (OS; ang. *Overall Survival*). Kluczowymi drugorzędnymi punktami końcowymi były przeżycie bez progresji (PFS; ang. *Progression-Free Survival*) oraz wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR; ang. *Overall Response Rate*). Obydwa współczynniki oceniano na podstawie niezależnej oceny radiologicznej przeprowadzonej centralnie metodą ślepej próby, z zastosowaniem wytycznych RECIST (wersja 1.0).

Tabela 9: Wyniki oceny skuteczności leczenia w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (grupa przeznaczona do leczenia)

	Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu (125 mg/m ²)/gemcytabina (N = 431)	Gemcytabina (N = 430)
Przeżywalność ogółem		
Liczba zgonów (%)	333 (77)	359 (83)
Mediana przeżywalności ogółem, miesiące (95% CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G} (95% CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
Wartość p ^b	<0,0001	
Odsetek przeżywalności % (95% CI) w ciągu		
1 roku	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 lat	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)

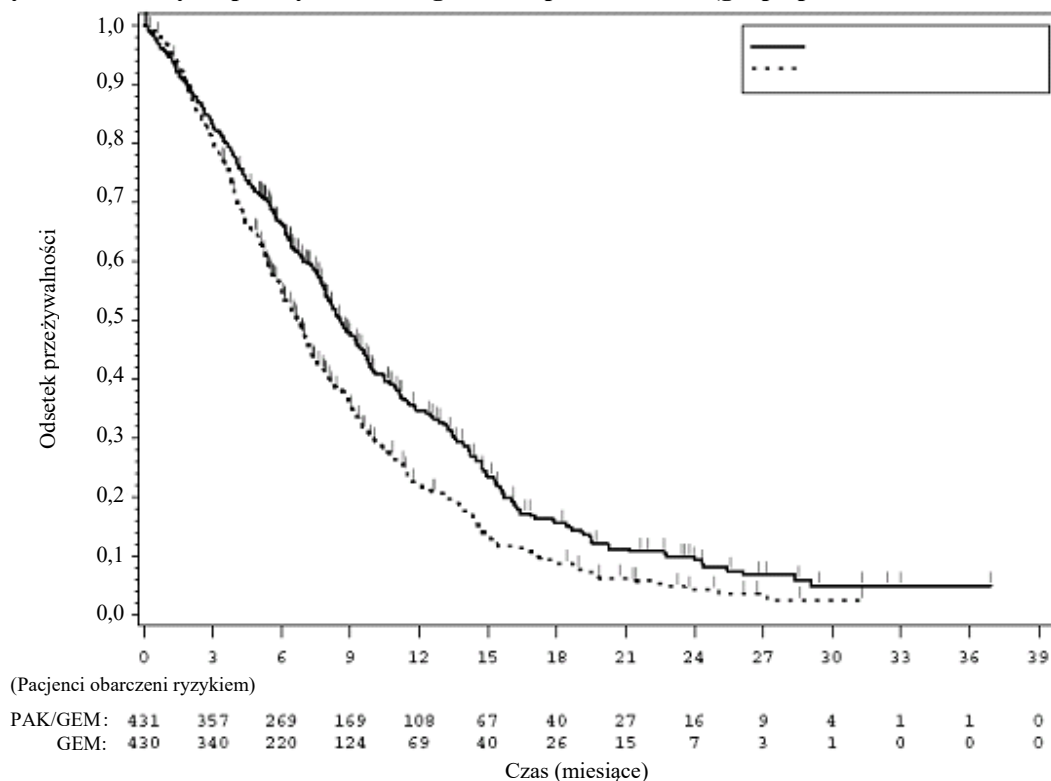
75. percentyl przeżywalności ogółem (miesiące)	14,8	11,4
Przeżycie bez progresji		
Zgon lub progresja choroby, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediana przeżycia bez progresji, miesiące (95% CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
Wartość p ^b	<0,0001	
Wskaźnik odpowiedzi ogółem		
Potwierdzona odpowiedź całkowita lub częściowa ogółem, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
Wartość p (test chi-kwadrat)	<0,0001	

CI = przedział ufności (ang. Confidence Interval); HR_{A+G/G} = hazard względny dla nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabiny; p_{A+G}/p_G = współczynnik odsetka odpowiedzi dla nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu/gemcytabiny
^a wielowarstwowy model proporcjonalnego hazardu Coxa

^b wielowarstwowy test log-rank, z uwzględnieniem regionów geograficznych (Ameryka Północna vs inne regiony), stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego (70 do 80 vs 90 do 100), oraz obecności przerzutów do wątroby (tak vs nie).

Wystąpiło statystycznie istotne zwiększenie OS u pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie gemcytabinę – mediana OS zwiększyła się o 1,8 miesiąca, całkowite ryzyko zgonu zmniejszyło się o 28%, przeżywalność w ciągu 1 roku zwiększyła się o 59%, a przeżywalność w ciągu 2 lat zwiększyła się o 125%.

Rysunek 1: Krzywa przeżywalności ogółem Kaplana-Meiera (grupa przeznaczona do leczenia)



Grupa pacjentów otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną wyróżniała się pod względem korzystnego wpływu leczenia na czas przeżycia ogółem w większości predefiniowanych podgrup (włącznie z kryterium płci, sprawności w skali

Karnofsky'ego, regionu geograficznego, pierwotnej lokalizacji raka trzustki, stopnia zaawansowania w czasie diagnozy, obecności przerzutów do wątroby, występowania zrakowacenia otrzewnej, wcześniej przebytego zabiegu metodą Whipple'a, obecności stentu dróg żółciowych w chwili rozpoczęcia badania, stwierdzonych przerzutów do płuc oraz ilości ognisk przerzutowych).

U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej, w grupach otrzymujących nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną oraz gemcytabinę, hazard względny (HR) wynosił 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). U pacjentów z prawidłowym poziomem markera nowotworowego CA 19-9 mierzonym na początku badania, hazard względny wynosił 1,7 (95% CI 0,692; 1,661).

Obserwowano statystycznie istotną poprawę czasu do progresji u pacjentów leczonych nanocząsteczkami albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z gemcytabiną, w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie gemcytabinę, z medianą zwiększenia PSF wynoszącą 1,8 miesiąca.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne z udziałem 1052 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc stopnia IIIb/IV, nieleczonych dotąd chemioterapią. Celem badania było porównanie efektów stosowania nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselu w rozpuszczalniku w skojarzeniu z karboplatiną, jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Ponad 99% pacjentów miało sprawność stopnia 0 lub 1 w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*). Z badania wyłączono pacjentów ze stwierdzoną wcześniej neuropatią stopnia ≥ 2 . lub poważnymi ryzykami medycznymi związanymi z jakimkolwiek głównym układem lub narządem. Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu podano pacjentom (N=521) w postaci dożylniej infuzji trwającej ponad 30 minut w dawce 100 mg/m² pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu, bez wcześniejszego leczenia sterydami, oraz bez profilaktyki z wykorzystaniem czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. Natychmiast po zakończeniu podawania nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu podawano dożylnie karboplatinę w dawce AUC = 6 mg•min/ml wyłącznie w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Paklitaksel w rozpuszczalniku był podawany pacjentom (N=531) w dawce 200 mg/m² pc. w postaci dożylniej infuzji w czasie 3 godzin ze standardową premedykacją, po czym natychmiast podawano dożylnie karboplatinę w dawce AUC = 6 mg•min/ml. Każdy z leków był podawany w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W obu grupach pacjentów leczenie stosowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia toksyczności na nieakceptowalnym poziomie. W obu grupach pacjenci otrzymali średnio 6 cykli leczenia (mediana).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był wskaźnik odpowiedzi ogółem, zdefiniowany jako procent pacjentów, u których uzyskano obiektywną, potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub częściową. Odpowiedź oceniano na podstawie niezależnej, zcentralizowanej, zaślepionej analizy radiologicznej z wykorzystaniem systemu RECIST (wersja 1.0). U pacjentów z grupy otrzymującej nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatinę całkowity odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy niż u pacjentów z grupy kontrolnej: 33% vs 25%, p = 0,005 (Tabela 10). Stwierdzono istotną różnicę we wskaźniku odpowiedzi ogółem na nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatinę w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z niedrobnokomórkowym, płaskokomórkowym rakiem płuc (N=450, 41% vs 24%, p<0,001), jednak ta różnica nie wpływała na zmianę PFS lub OS. Nie stwierdzono różnicy w ORR pomiędzy badanymi grupami u pacjentów z rakiem niepłaskokomórkowym (N=602, 26% vs 25%, p=0,808).

Tabela 10: Wskaźnik odpowiedzi ogółem w randomizowanym badaniu dotyczącym niedrobnokomórkowego raka płuc (populacja ITT)

	Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu (100 mg/m ² pc./tydzień) + karboplatyna (N=521)	Paklitaksel w rozpuszczalniku (200 mg/m ² pc. co 3 tygodnie) + karboplatyna (N=531)
Parametr skuteczności		
Wskaźnik odpowiedzi ogółem (ocena niezależna)		
Potwierdzona odpowiedź całkowita lub częściowa, 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)	
Wartość P ^a	0,005	

CI = przedział ufności; HR_{AT} = współczynnik ryzyka dla nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatyny oraz paklitakselu w rozpuszczalniku/karboplatyna; p_A/p_T = stosunek współczynnika odpowiedzi dla nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatyny oraz paklitakselu w rozpuszczalniku/karboplatyna.

^a Wartość P w oparciu o test chi-kwadrat.

Nie stwierdzono statystycznej różnicy w przeżyciu bez progresji pomiędzy dwiema leczonymi grupami (zgodnie z zaslepioną oceną radiologa) oraz przeżywalności ogółem, kolejna analiza równoważności została przeprowadzona dla PFS i OS, z odgórnie założonym marginesem równoważności wynoszącym 15%. Kryterium równoważności zostało spełnione zarówno progresji dla PFS, jak i OS, z górną granicą 95% przedziału ufności dla powiązanych współczynników ryzyka na poziomie mniejszym niż 1,176 (Tabela 11).

Tabela 11: Analiza równoważności (non-inferiority) w zakresie przeżycia bez progresji oraz przeżywalności ogółem w randomizowanym badaniu dotyczącym niedrobnokomórkowego raka płuc (populacja ITT)

	Nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu (100 mg/m ² /tydzień) + karboplatyna (N=521)	Paklitaksel w rozpuszczalniku (200 mg/m ² co 3 tygodnie) + karboplatyna (N=531)
Parametr skuteczności		
Przeżycie bez progresji^a (ocena niezależna)		
Śmierć lub progresja, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediana czasu przeżycia bez progresji (95% CI) (miesiące)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{AT} (95% CI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Przeżywalność ogółem		
Liczba przypadków śmiertelnych, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediana OS (95% CI) (miesiące)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{AT} (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = przedział ufności; HR_{AT} = współczynnik ryzyka dla nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatyny oraz paklitakselu w rozpuszczalniku/karboplatyna; p_A/p_T = stosunek współczynnika odpowiedzi dla nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu/karboplatyny oraz paklitakselu w rozpuszczalniku/karboplatyna.

^a Uwzględniając zalecenia metodyczne EMA dla analizy PFS jako punktu końcowego, brakujące obserwacje lub rozpoczęcie kolejnego leczenia nie podlegały cenzorowaniu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

W badaniu ABI-007-PST-001, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby mającym na celu ustalenie dawki, oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję i wstępną skuteczność stosowania nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu raz na tydzień u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi wzięło udział ogółem 106 pacjentów w wieku od ≥ 6 miesięcy do ≤ 24 lat.

W fazie I badania, obejmującej ogółem 64 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat określono maksymalną tolerowaną dawkę (MTD), która wynosiła 240 mg/m² przy podawaniu w formie wlewu dożylnego przez 30 minut w dniu 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu.

W fazie II do badania włączono ogółem 42 pacjentów przy zastosowaniu dwuetapowego schematu minimax Simona, w wieku od 6 miesięcy do 24 lat, z nawracającym lub opornym mięśniakiem Ewinga, nerwiakiem zarodkowym lub mięśniakomięśniakiem prążkowanokomórkowym w celu oceny aktywności przeciwnowotworowej ocenianej na podstawie ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR). Z 42 pacjentów: 1 pacjent był w wieku < 2 lat, 27 pacjentów było w wieku ≥ 2 do < 12, 12 było w wieku od ≥ 12 do < 18 lat i 2 dorosłych pacjentów było w wieku od ≥ 18 do 24 lat.

Pacjenci byli leczeni przez medianę 2 cykli przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki. Z 41 pacjentów kwalifikujących się do oceny skuteczności na etapie 1, u jednego z pacjentów z grupy z mięśniakomięśniakiem prążkowokomórkowym (N=14) wystąpiła potwierdzona odpowiedź częściowa (PR) dająca wynik ORR wynoszący 7,1% (95% CI; 0,2-33,9). Nie zaobserwowano potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR) lub PR w grupie z mięśniakiem Ewinga (N=13) ani w grupie z nerwiakiem zarodkowym (N=14). Żadna z grup w ramach badania nie przeszła do etapu 2, ponieważ nie został spełniony wymóg wystąpienia potwierdzonej odpowiedzi u ≥ 2 pacjentów.

Mediana przeżywalności ogółem, obejmująca roczny okres obserwacji kontrolnej, wyniosła 32,1 tygodni (95% CI; 21,4; 72,9), 32,0 tygodnie (95% CI nie ustalono) i 19,6 tygodnia (95% CI; 4, 25,7) odpowiednio dla grupy z mięśniakiem Ewinga, nerwiakiem zarodkowym i mięśniakomięśniakiem prążkowokomórkowym.

Ogólny profil bezpieczeństwa nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu u pacjentów pediatrycznych był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu u osób dorosłych (patrz punkt 4.8). Na podstawie tych wyników stwierdzono, że nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu podawany w monoterapii nie charakteryzuje się istotną aktywnością kliniczną ani korzyściami w zakresie przeżycia, które uzasadniałyby prowadzenie dalszych badań u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach klinicznych określona została farmakokinetyka całkowitego paklitakselu po 30- i 180-minutowej infuzji nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu w dawce od 80 do 375 mg/m². Ekspozycja na paklitaksel (AUC) wzrastała liniowo od 2 653 do 16 736 ng godz./ml po podaniu od 80 do 300 mg/m².

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, w którym podawano nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu dożylnie w dawce 260 mg/m² przez 30 minut i porównano wyniki z grupą pacjentów otrzymujących iniekcje 175 mg/m² paklitakselu w rozpuszczalniku podawane przez okres 3 godzin. W oparciu o farmakokinetyczną analizę niekompartmentową, osoczowy klirens nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu był większy (43%), niż w przypadku iniekcji paklitakselu w rozpuszczalniku; większa była też objętość dystrybucji (53%). Nie stwierdzono różnic w okresach półtrwania w końcowej fazie eliminacji.

W badaniu z wykorzystaniem dawki wielokrotnej, przeprowadzonym na grupie 12 pacjentów otrzymujących dożylnie nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu w dawce 260 mg/m², zmienność wartości AUC u pojedynczych pacjentów wynosiła 19% (zakres 3,21% - 37,70%). Nie było dowodów na kumulację paklitakselu po wielokrotnych cyklach leczenia.

Dystrybucja

Po podaniu nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu pacjentom z guzami litymi, paklitaksel wykazuje równomierną dystrybucję w komórkach krwi i w osoczu, oraz wiąże się silnie z białkami osocza (94%).

Wiązanie paklitakselu z białkami po podaniu nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu zostało oszacowane na podstawie ultrafiltracji w porównawczym badaniu wewnątrzsobniczym. Frakcja niezwiązanego paklitakselu była znacznie większa po podawaniu nanocząsteczek albuminy ludzkiej

i paklitakselu (6,2%), niż po podawaniu paklitakselu w rozpuszczalniku (2,3%). Skutkowało to znacząco większą ekspozycją na niezwiązany paklitaksel po stosowaniu nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu związanego z albuminami, w porównaniu do paklitakselu w rozpuszczalniku, chociaż ekspozycja całkowita w obu przypadkach była porównywalna. Jest to prawdopodobnie związane z faktem, że paklitaksel nie zostaje związany w micelach z substancji Cremophor EL, co ma miejsce po podaniu paklitakselu w rozpuszczalniku. W oparciu o dane literaturowe, badania *in vitro* wiązania z białkami osocza ludzkiego (z zastosowaniem paklitakselu w stężeniach od 0,1 do 50 µg/ml) wskazują, że obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu czy difenhydraminy nie wpływa na zdolność wiązania paklitakselu z białkami.

W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną, łączna objętość dystrybucji wynosi około 1741 l; duża objętość dystrybucji wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową paklitakselu i (lub) wiązanie się paklitakselu z tkankami.

Metabolizm i eliminacja

W oparciu o dane literaturowe, badania *in vitro* na mikrosomach z wątroby ludzkiej i skrawkach tkankowych wykazano, że paklitaksel metabolizowany jest głównie do 6 α -hydroksypaklitakselu. Wykryto też dwa metabolity w mniejszych stężeniach: 3'-*p*-hydroksypaklitaksel i 6 α -3'-*p*-dihydroksypaklitaksel. Tworzenie tych hydroksylowanych metabolitów jest katalizowane odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 oraz zarówno przez CYP2C8, jak i CYP3A4.

U pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, po 30-minutowym wlewie nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu w dawce 260 mg/m², średnie skumulowane wydalanie z moczem niezmienionej substancji czynnej wynosiło 4% całkowitej dawki podanej, z mniej niż 1% jako metabolity (6 α -hydroksypaklitaksel i 3'-*p*-hydroksypaklitaksel), co wskazuje na znaczący klirens pozanerkowy. Paklitaksel jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego i wydzielania z żółcią.

W zakresie dawek klinicznych od 80 do 300 mg/m², średni klirens osoczowy paklitakselu wynosił od 13 do 30 l/godz./m², a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił od 13 do 27 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę populacyjną nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu badano u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi. Analizą objęci byli pacjenci z prawidłową czynnością wątroby (n=130) i z istniejącym wcześniej łagodnym (n=8), umiarkowanym (n=7) lub ciężkim (n=5) zaburzeniem czynności wątroby (według kryteriów NCI-ODWG; ang. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*). Wyniki wskazują, że łagodne zaburzenie czynności wątroby (bilirubina całkowita > 1 do \leq 1,5 x górna granica normy) nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę paklitakselu. U pacjentów z umiarkowanym (bilirubina całkowita > 1,5 do \leq 3 x górna granica normy) lub ciężkim (bilirubina całkowita > 3 do \leq 5 x górna granica normy) zaburzeniem czynności wątroby występuje zmniejszenie maksymalnej szybkości eliminacji paklitakselu o 22% do 26% oraz około 20% zwiększenie średniej wartości AUC dla paklitakselu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Zaburzenie czynności wątroby nie ma wpływu na średnie maksymalne stężenie (C_{max}) paklitakselu. Ponadto eliminacja paklitakselu wykazuje ujemną korelację z bilirubiną całkowitą oraz dodatnią korelację z albuminą w surowicy.

Modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne wskazuje na brak korelacji pomiędzy czynnością wątroby (określaną na podstawie wyjściowej wartości albuminy lub bilirubiny całkowitej) a neutropenią, po korekcje na ekspozycję na nanocząsteczki albuminy ludzkiej i paklitakselu.

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych w odniesieniu do pacjentów z bilirubiną całkowitą >5 x górna granica normy ani pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obejmowała pacjentów z prawidłową czynnością nerek (n=65) oraz z istniejącym wcześniej łagodnym (n=61), umiarkowanym (n=23) lub ciężkim (n=1) zaburzeniem

czynności nerek (według wersji wstępnej wytycznych kryteriów FDA z 2010 r.). Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 do < 90 ml/min) nie ma istotnego wpływu na maksymalną szybkość eliminacji oraz systemową ekspozycję (AUC i C_{max}) na paklitaksel. Brak wystarczających danych farmakokinetycznych w odniesieniu do pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek; nie ma dostępnych danych w odniesieniu do pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyczna nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu obejmowała pacjentów w wieku od 24 do 85 lat i wykazała, że wiek nie wpływa istotnie na maksymalną szybkość eliminacji oraz systemową ekspozycję (AUC i C_{max}) na paklitaksel.

Modelowanie farmakokinetyczne/farmakodynamiczne wykorzystujące dane pochodzące od 125 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazało, że pacjenci w wieku 65 lat i powyżej mogą być bardziej narażeni na wystąpienie neutropenii podczas pierwszego cyklu leczenia, jednak wiek nie wpływa na oszcową ekspozycję na paklitaksel.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę paklitakselu po 30 minutach podawania dożylnego w dawce na poziomie od 120 mg/m^2 do 270 mg/m^2 określono w grupie 64 pacjentów (od 2 do ≤ 18 lat) w badaniu fazy I i fazy I/II u pacjentów z nawracającymi lub opornymi na leczenie pediatrycznymi guzami litymi. Po zwiększeniu dawki ze 120 na 270 mg/m^2 średnia wartość $AUC_{(0-\text{inf})}$ i C_{max} paklitakselu mieściła się w zakresie odpowiednio od 8867 do 14 361 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ i od 3488 do 8078 ng/ml .

Wartości najwyższej ekspozycji na lek przy znormalizowanej dawce były porównywalne w badanych zakresach dawek; jednak wartości całkowitej ekspozycji na lek przy znormalizowanej dawce były porównywalne tylko w przedziale od 120 mg/m^2 do 240 mg/m^2 ; z mniejszą wartością AUC_{∞} przy znormalizowanej dawce na poziomie 270 mg/m^2 . Przy MTD wynoszącej 240 mg/m^2 średni poziom CI wynosił 19,1 l/h, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 13,5 godziny.

U dzieci i młodzieży ekspozycja na paklitaksel wzrastała wraz z wyższą dawką, a tygodniowa ekspozycja na lek była wyższa niż u osób dorosłych.

Inne czynniki wewnętrzne

Populacyjne analizy farmakokinetyczne nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu wykazują, że płeć, rasa (azjatycka w porównaniu do białej) oraz rodzaj litego guza nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję systemową (AUC i C_{max}) na paklitaksel. AUC dla paklitakselu u pacjentów o masie ciała równej 50 kg było niższe o około 25% w porównaniu do pacjentów o masie ciała równej 75 kg. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niepewne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjał rakotwórczy paklitakselu nie był przedmiotem badań. Jednakże na podstawie danych literaturowych wydaje się, że paklitaksel w dawkach klinicznych może być potencjalnie czynnikiem rakotwórczym i genotoksycznym, ze względu na jego farmakodynamiczny mechanizm działania. Wykazano, że paklitaksel działa klastogennie *in vitro* (aberracje chromosomalne w ludzkich limfocytach) oraz *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy). Wykazano, że paklitaksel działa genotoksycznie *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy), ale nie indukuje mutagenności w teście Ames, ani w teście mutacji genu fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (CHO/HGPRT) na jajnikach chińskiego chomika.

Stosowanie paklitakselu w dawkach mniejszych od dawki leczniczej dla ludzi wiązano z obniżeniem płodności w przypadku podawania przed oraz w trakcie parzenia u samców i samic szczurów, i toksycznością dla płodu u szczurów. Badania nanocząsteczek albuminy ludzkiej i paklitakselu do wstrzykiwań na zwierzętach przy klinicznie istotnym poziomie ekspozycji na lek wykazują jego nieodwracalny wpływ toksyczny na męskie organy rozrodcze.

Paklitaksel i/lub jego metabolity były wydzielane do mleka szczurów w okresie laktacji. Po podaniu dożylnym znakowanego izotopowo paklitakselu szczurom w 9. lub 10. dniu po porodzie, stężenia promieniotwórczości w mleku były wyższe niż w osoczu i zmniejszały się równoległe do stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina (ludzka) (zawierająca sól sodową kwasu kaprylowego oraz N-acetylo-L-tryptofan).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

2 lata

Trwałość odtworzonej dyspersji we fiolce

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość dyspersji przez 24 godziny w temp. 2°C-8°C w opakowaniu zewnętrznym, przy ochronie przed światłem.

Trwałość odtworzonej dyspersji w worku do infuzji

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość dyspersji przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C z zachowaniem ochrony przed światłem, a następnie przez 4 godziny w temperaturze 25°C, bez ochrony przed światłem.

Jednak z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda odtwarzania i napełniania worków do infuzji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast po odtworzeniu i napełnieniu worków do infuzji.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, obowiązkiem użytkownika jest przestrzeganie czasów i warunków przechowywania dyspersji.

Całkowity połączony czas przechowywania odtworzonego produktu leczniczego w fiolce i w worku do infuzji, w przypadku przechowywania w lodówce i ochrony przed światłem, wynosi 24 godziny. Następnie produkt leczniczy można przechowywać w worku do infuzji przez 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem. Chłodzenie lub zamrożenie nie wpływają niekorzystnie na trwałość produktu. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Dyspersja po odtworzeniu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 50 ml (szkło typu 1) z korkiem (guma bromobutyłowa) i kapturkiem (aluminium), zawierająca 100 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą.

Rozmiar opakowania: jedna fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ostrzeżenia dotyczące przygotowania i podawania leku

Paklitaksel jest cytotoksycznym produktem leczniczym służącym do leczenia raka. Podobnie jak w przypadku innych substancji potencjalnie toksycznych, z produktem Naveruclif należy obchodzić się z ostrożnością. Zalecane jest stosowanie rękawiczek, okularów ochronnych i odzieży ochronnej. Jeśli dyspersja znajdzie się w kontakcie z naskórkiem, należy natychmiast dokładnie spłukać go wodą z mydłem. Jeśli dyspersja znajdzie się w kontakcie z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Produkt Naveruclif powinien być przygotowywany i podawany wyłącznie przez personel odpowiednio przeszkolony w obchodzeniu się z substancjami cytotoksycznymi. Pracownicy ciężarnej nie powinny pracować z produktem Naveruclif.

W związku z możliwością wynacznienia, zaleca się dokładną obserwację miejsca infuzji w kierunku możliwego wydostawania się produktu leczniczego poza naczynie podczas podawania. Ograniczenie zgodne z zaleceniem czasu infuzji produktu Naveruclif do 30 minut obniża prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z infuzją.

Odtwarzanie i podawanie leku

Produkt Naveruclif sprzedawany jest w postaci jałowego liofilizowanego proszku, który należy odtworzyć przed użyciem. Po odtworzeniu dyspersja zawiera 5 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą w każdym mililitrze.

Fiolka zawierająca 100 mg: jałową strzykawką powoli (przez okres co najmniej 1 minuty) wstrzyknąć do fiolki produktu Naveruclif 20 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Roztwór należy kierować na wewnętrzną ściankę fiolki. Nie należy wstrzykiwać roztworu bezpośrednio na proszek, gdyż powoduje to pienienie się.

Po dodaniu roztworu fiolkę należy odstawić na okres co najmniej 5 minut, co pozwala na właściwe zwilżenie proszku. Następnie wolno i delikatnie mieszać zawartość ruchem obrotowym lub odwracając fiolkę do góry dnem, przez co najmniej 2 minuty, do momentu całkowitego zawieszenia proszku. Należy unikać wytworzenia piany. Jeśli wytworzy się piana lub bryłki, zawartość należy odstawić na co najmniej 15 minut do czasu opadnięcia piany.

Dyspersja po odtworzeniu powinna być mleczna i jednorodna, bez widocznego osadu. Może nastąpić nieznaczne osiadanie odtworzonej dyspersji. Jeśli pojawi się strął lub osad, fiolkę należy ponownie ostrożnie odwrócić do góry dnem, aby zapewnić całkowite odtworzenie dyspersji.

Dyspersję znajdującą się w fiolce należy dokładnie sprawdzić na obecność cząstek stałych. Nie należy podawać dyspersji, jeżeli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

Należy obliczyć dokładną objętość dyspersji o stężeniu 5 mg/ml wymaganą do podania pacjentowi i przenieść strzykawką odpowiednią ilość odtworzonej dyspersji produktu Naveruclif do pustego, jałowego worka do infuzji dożylnych (z PCW lub z innego materiału).

Wykorzystanie do przygotowania lub podawania produktu Naveruclif przyrządów medycznych, w których jako lubrykant stosuje się olej silikonowy (tj. strzykawek oraz worków do infuzji dożylnych), może prowadzić do tworzenia się strąków białkowych. Produkt Naveruclif należy podawać poprzez zestaw do infuzji zawierający filtr 15 µm, aby uniknąć podania opisanych strąków. Wykorzystanie filtra 15 µm zapewnia usunięcie strąków, nie zmieniając jednocześnie fizycznych lub chemicznych właściwości produktu przygotowanego do użycia.

Stosowanie filtrów o porach mniejszych niż 15 µm może prowadzić do zatkania filtra.

Do przygotowania i infuzji produktu Naveruclif nie są wymagane specjalistyczne pojemniki ani zestawy niezawierające ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP). Nie należy używać filtrów wewnętrzcewnikowych.

Po podaniu zaleca się przepłukać linię dożylną 9 mg/ml (0,9%) roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań, aby zapewnić całkowite podanie dawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1778/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Lub

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update Reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH KARTONIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naveruclif 5 mg/ml proszek do sporządzania dyspersji do infuzji

Paklitaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą.

Po odtworzeniu dyspersja zawiera 5 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą w każdym mililitrze.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina (ludzka) (zawierająca sól sodową kwasu kaprylowego oraz N-acetylo-L-tryptofan).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania dyspersji do infuzji.

1 fiolka

100 mg/20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Leku nie należy zastępować paklitakselem w innej formulacji.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nieotwarte fiołki: fiołki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Informacje na temat warunków przygotowania po odtworzeniu, patrz ulotka dołączona do opakowania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1778/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naveruclif 5 mg/ml proszek do infuzji

Paklitaksel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą.

Po odtworzeniu dyspersja zawiera 5 mg paklitakselu w każdym mililitrze.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Albumina (ludzka) (zawierająca sól sodową kwasu kaprylowego oraz N-acetylo-L-tryptofan).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do infuzji.

1 fiolka

100 mg/20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania dożylnego

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie zastępować innymi preparatami paklitakselu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nieotwarte fiołki: fiołki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1778/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Naveruclif 5 mg/ml proszek do sporządzania dyspersji do infuzji Paklitaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Naveruclif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Naveruclif
3. Jak stosować lek Naveruclif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Naveruclif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Naveruclif i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Naveruclif

Naveruclif to lek zawierający jako substancję czynną paklitaksel połączony z ludzkim białkiem albuminą w postaci małych cząsteczek nazywanych nanocząsteczkami. Paklitaksel należy do grupy leków zwanych taksanami, wykorzystywanych w leczeniu raka.

- Paklitaksel to część leku działająca przeciwko rakowi, poprzez zahamowanie podziału komórek rakowych, co oznacza śmierć tych komórek.
- Albumina to część leku, która ułatwia rozpuszczenie paklitakselu we krwi i jego przenikanie przez ściany naczyń krwionośnych do guza. Oznacza to, że nie ma konieczności stosowania innych substancji chemicznych, które mogłyby powodować działania niepożądane, które mogłyby być groźne dla życia. Takie działania niepożądane występują znacznie rzadziej w przypadku stosowania leku Naveruclif.

W jakim celu stosuje się lek Naveruclif

Lek Naveruclif stosuje się do leczenia następujących typów nowotworów:

Rak piersi

- Rak piersi z przerzutami do innych części ciała (jest to tak zwany przerzutowy rak piersi).
- Lek Naveruclif stosuje się w przerzutowym raku piersi, gdy przynajmniej jeden inny sposób leczenia został użyty i nie przyniósł poprawy, a pacjent nie kwalifikuje się do terapii z użyciem leków z grupy tak zwanych antracyklin.
- U osób z przerzutowym rakiem piersi, u których zastosowano lek Naveruclif, gdy zawiódł inny sposób leczenia, występowało większe prawdopodobieństwo zmniejszenia wielkości guza i żyli oni dłużej niż osoby, u których stosowano alternatywne leczenie.

Rak trzustki

- Lek Naveruclif stosuje się razem z lekiem zwanym gemcytabiną, jeżeli u pacjenta występuje przerzutowy rak trzustki. Osoby z przerzutowym rakiem trzustki (rak trzustki, który rozprzestrzenił się na inne części ciała), które w badaniu klinicznym otrzymywały lek Naveruclif razem z gemcytabiną, żyły dłużej w porównaniu do osób, które otrzymywały wyłącznie gemcytabinę.

Nowotwór płuc

- Lek Naveruclif jest również stosowany łącznie z innym lekiem nazywanym karboplatiną, jeżeli u pacjenta występuje najczęstszy typ nowotworu płuc nazywany “niedrobnokomórkowym rakiem płuc”.
- Lek Naveruclif jest stosowany przy niedrobnokomórkowym raku płuc, jeżeli w leczeniu choroby nie może zostać zastosowana interwencja chirurgiczna lub radioterapia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Naveruclif

Kiedy nie stosować leku Naveruclif

- jeśli pacjent ma uczulenie na paklitaksel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią;
- w przypadku małej liczby białych krwinek (wyjściowa liczba neutrofilii $< 1\ 500$ komórek/mm³ - lekarz udzieli informacji na ten temat).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Naveruclif należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką

- w razie niewydolności nerek;
- jeśli występują poważne choroby wątroby;
- jeśli występują choroby serca;

Jeśli wystąpi któryś z poniższych stanów w trakcie stosowania leku Naveruclif, należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz prowadzący może zdecydować o przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki:

- jeśli u pacjenta wystąpią nietypowe sińce, krwawienia lub oznaki infekcji, takie jak ból gardła lub gorączka;
- w przypadku uczucia odrętwienia, mrowienia, kłucia, nadwrażliwości na dotyk lub osłabienia mięśniowego;
- jeśli wystąpią problemy z oddychaniem, takie jak duszność lub suchy kaszel.

Dzieci i młodzież

Lek Naveruclif jest przeznaczony wyłącznie dla osób dorosłych i nie powinien być przyjmowany przez dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

Lek Naveruclif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty, w tym leków ziołowych. Jest to spowodowane tym, że lek Naveruclif może wpływać na działanie innych leków, jak również inne leki mogą wpływać na działanie leku Naveruclif.

Należy zachować ostrożność i poinformować lekarza, jeżeli lek Naveruclif przyjmowany jest jednocześnie z następującymi lekami:

- leki stosowane w zakażeniach (np. antybiotyki takie jak erytromycyna, ryfampicyna itp.; w przypadku braku pewności czy przyjmowany przez pacjenta lek to antybiotyk, należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą) w tym leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol)
- leki stosowane w stabilizacji nastroju, czasami nazywane również przeciwdepresyjnymi (np. fluoksetyna)
- leki stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) (np. karbamazepina, fenytoina)
- leki stosowane w celu obniżenia stężenia lipidów we krwi (np. gemfibrozil)
- leki stosowane w leczeniu zgagi lub wrzodów żołądka (np. cymetydyna)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV i w przebiegu AIDS (np. rytonawir, sakwinawir, indynawir, nelfinawir, efawirenz, newirapina)
- lek przeciwzakrzepowy zwanym kłopidogrelem.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Paklitaksel może powodować ciężkie wady wrodzone płodu i z tego względu nie powinien być stosowany w czasie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Naveruclif lekarz zleci wykonanie testu ciążowego.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i przez jeden miesiąc po okresie leczenia lekiem Naveruclif.

Nie karmić piersią podczas stosowania leku Naveruclif, ponieważ nie wiadomo, czy substancja czynna - paklitaksel, przenika do mleka matki.

Mężczyźni leczeni lekiem Naveruclif powinni stosować skuteczną antykoncepcję i unikać spółdzenia dzieci w czasie trwania terapii i do sześciu miesięcy po jej zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia nasienia, ponieważ po stosowaniu leku Naveruclif możliwa jest nieodwracalna niepłodność.

Przed rozpoczęciem terapii należy zwrócić się do swojego lekarza po poradę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leku Naveruclif niektórzy pacjenci mogą odczuwać zmęczenie lub zawroty głowy. W razie występowania takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Jeśli w ramach terapii stosowane są inne leki, należy zapytać lekarza o radę w sprawie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Naveruclif zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 100 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Naveruclif

Lek Naveruclif będzie podany dożylną kroplówką przez lekarza lub pielęgniarkę/pielęgniara. Otrzymana dawka będzie wyliczona na podstawie wielkości powierzchni ciała pacjenta i wyników badań laboratoryjnych. Zazwyczaj stosowana dawka w leczeniu raka piersi to 260 mg/m² powierzchni ciała, podawane w ciągu 30 minut. Zazwyczaj stosowana dawka w leczeniu zaawansowanej postaci raka trzustki to 125 mg/m² powierzchni ciała, podawane w ciągu 30 minut. Zazwyczaj stosowana dawka w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc to 100 mg/m² powierzchni ciała, podawane w ciągu 30 minut.

Jak często lek Naveruclif będzie podawany?

W leczeniu przerzutowego raka piersi lek Naveruclif jest zwykle podawany raz na trzy tygodnie (w 1. dniu 21-dniowego cyklu).

W leczeniu zaawansowanej postaci raka trzustki, lek Naveruclif podawany jest w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia razem z gemcytabiną, podawaną natychmiast po leku Naveruclif.

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc, lek Naveruclif podawany jest raz w tygodniu (tj. w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu) w skojarzeniu z karboplatiną, podawaną raz na trzy tygodnie (tj. tylko w 1. dniu 21-dniowego cyklu) natychmiast po podaniu dawki leku Naveruclif.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż jednej osoby na 10:

- Wypadanie włosów (większość przypadków wypadania włosów miała miejsce w okresie krótszym niż miesiąc od rozpoczęcia stosowania leku Naveruclif. Jeśli wystąpi wypadanie włosów, u większości pacjentów (ponad 50%) będzie ono nasilone)
- Wysypka
- Nieprawidłowe zmniejszenie liczby pewnych typów białych krwinek (krwinek obojętnochłonnych, limfocytów lub leukocytów) we krwi
- Niedobór krwinek czerwonych
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi
- Zaburzenia nerwów obwodowych (ból, drętwienie, mrowienie lub utrata czucia)
- Ból w jednym lub wielu stawach
- Bóle mięśniowe
- Nudności, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, utrata apetytu
- Wymioty
- Osłabienie, uczucie zmęczenia, gorączka
- Odwodnienie, zaburzenia smaku, utrata masy ciała
- Niski poziom potasu we krwi
- Depresja, problemy ze snem
- Ból głowy
- Dreszcze
- Trudności w oddychaniu
- Zawroty głowy
- Obrzęk błon śluzowych i tkanek miękkich
- Podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby
- Ból kończyn
- Kaszel
- Ból brzucha
- Krwawienie z nosa

Częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10:

- Swędzenie, suchość naskórka, schorzenia paznokci
- Zakażenia, gorączka ze zmniejszoną liczbą pewnych typów białych krwinek (neutrofilii) we krwi, uderzenia gorąca, pleśniawki, ciężkie zakażenie krwi, które może być spowodowane zmniejszeniem liczby białych krwinek
- Zmniejszenie liczby wszystkich krwinek
- Bóle klatki piersiowej lub gardła
- Niestrawność, dolegliwości brzuszne
- Zatkany nos
- Ból pleców, bóle w kościach
- Zaburzenie koordynacji mięśniowej, trudności w czytaniu, zwiększona lub zmniejszona produkcja łez, utrata rzęs
- Zmiany rytmu i częstości akcji serca, niewydolność serca
- Spadek lub wzrost ciśnienia krwi
- Zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu wkłucia igły
- Niepokój
- Zakażenie płuc
- Zakażenia układu moczowego
- Niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego, zapalenie dróg żółciowych
- Ostra niewydolność nerek
- Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi

- Krew w płwocinie
- Suchość ust, trudności z połykaniem
- Osłabienie mięśniowe
- Niewyraźne widzenie

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100:

- Przybranie na wadze, wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, osłabienie czynności nerek, wzrost glukozy we krwi, wzrost fosforu we krwi
- Osłabienie lub zaniknięcie odruchów, ruchy mimowolne, bóle wzdłuż nerwów, omdlenia, zawroty głowy przy wstawaniu z pozycji siedzącej, dreszcze, porażenie nerwu twarzonego
- Podrażnienie oczu, bolesność oczu, zaczerwienienie oczu, świąd oczu, widzenie podwójne, pogorszenie widzenia, pojawiające się migoczące światła, niewyraźne widzenie spowodowane obrzękiem siatkówki (torbielowaty obrzęk plamki)
- Ból uszu, dzwonięcie w uszach
- Kaszel z flegmą, zadyszka przy chodzeniu lub wchodzeniu na schody, katar lub suchość błon śluzowych nosa, ściszenie odgłosów oddechowych, woda w płucach, utrata głosu, zakrzepy krwi w płucach, suchość w gardle
- Gazy, skurcze żołądkowe, bolesność lub owrzodzenie dziąseł, krwawienie z odbytu
- Bolesność przy oddawaniu moczu, częstomocz, krew w moczu, nietrzymanie moczu
- Ból paznokci, dyskomfort paznokci, utrata paznokci, pokrzywka, ból skóry, zaczerwienienie skóry od słońca, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, nocne poty, białe plamy na skórze, owrzodzenia, opuchnięcie twarzy
- Obniżony poziom fosforu we krwi, zatrzymanie płynów, niski poziom albuminy we krwi, zwiększone pragnienie, obniżony poziom wapnia we krwi, obniżony poziom cukru we krwi, obniżony poziom sodu we krwi
- Ból i obrzęki nosa, zakażenia skóry, zakażenia z powodu obecności cewnika
- Siniaki
- Ból w miejscu guza, obumarcie guza
- Spadek ciśnienia krwi przy wstawaniu, zimne ręce i stopy
- Trudności w chodzeniu, obrzęki
- Reakcje alergiczne
- Osłabienie czynności wątroby, powiększenie wątroby
- Bóle piersi
- Niepokój
- Niewielkie krwawienia w skórze spowodowane zakrzepami krwi
- Stan, w którym niszczone są czerwone krwinki i występuje ostra niewydolność nerek

Rzadkie działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1 000:

- Reakcje skórne na inny środek terapeutyczny lub zapalenie płuc po napromienianiu
- Powstanie zakrzepu krwi
- Bardzo wolne tętno, zawał serca
- Wydostawanie się leku poza żyłę
- Zaburzenie układu przewodzenia elektrycznego serca (blok przedsionkowo-komorowy)

Bardzo rzadkie działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10 000:

- Ciężkie stany zapalne/wykwity na skórze i na błonach śluzowych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)

Działania niepożądane o **nieznanej** częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Twardnienie/ pogrubienie skóry (twardzina)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można

zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Naveruclif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: Termin ważności / EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki: Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym odtworzeniu dyspersję należy użyć natychmiast. Jeśli dyspersja nie zostanie zużyta natychmiast, może być przechowywana do 24 godziny w lodówce (2°C-8°C), w fiolce umieszczonej w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Odtworzoną dyspersję umieszczoną w kroplówce dożylniej można przechowywać do 24 godzin w lodówce (2°C-8°C), chronioną przed światłem.

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie użytkowania wynosi 24 godzin w temperaturze 2–8°C w warunkach ochrony przed światłem i 4 godziny w temperaturze 25°C bez ochrony przed światłem.

Lekarz lub farmaceuta są odpowiedzialni za prawidłową utylizację niezwytego leku Naveruclif.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Naveruclif

Substancją czynną leku jest paklitaksel.

Każda fiolka zawiera 100 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą.

Po odtworzeniu dyspersja zawiera 5 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą w każdym mililitrze.

Pozostały składnik leku to albumina (ludzka) (zawierająca sól sodową kwasu kaprylowego oraz N-acetylo-L-tryptofan), patrz punkt 2 „Lek Naveruclif zawiera sól”.

Jak wygląda lek Naveruclif i co zawiera opakowanie

Lek Naveruclif jest proszkiem o barwie białej do żółtej lub liofilizowanym krążkiem do sporządzania dyspersji do infuzji. Lek Naveruclif dostępny jest w szklanych fiolkach zawierających 100 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Lub

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

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Personel medyczny lub pracownicy służby zdrowia

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia, obchodzenia się z lekiem i usuwania jego pozostałości

Ostrzeżenia dotyczące przygotowania i podawania leku

Paklitaksel jest cytotoksycznym produktem leczniczym służącym do leczenia raka. Podobnie jak w przypadku innych substancji potencjalnie toksycznych, z lekiem Naveruclif należy obchodzić się z ostrożnością. Zalecane jest stosowanie rękawiczek, okularów ochronnych i odzieży ochronnej. Jeśli dyspersja leku Naveruclif znajdzie się w kontakcie ze skórą, należy natychmiast skórę dokładnie przemyć wodą z mydłem. Jeśli lek Naveruclif znajdzie się w kontakcie z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Lek Naveruclif powinien być przygotowywany i podawany wyłącznie przez personel odpowiednio przeszkolony w obchodzeniu się z substancjami cytotoksycznymi. Pracownicy ciężarne nie powinny pracować z lekiem Naveruclif.

W związku z możliwością wynaczynienia, zaleca się dokładną obserwację miejsca infuzji w kierunku możliwego wydostawania się produktu leczniczego poza naczynie podczas podawania. Ograniczenie zgodnie z zaleceniem czasu infuzji produktu Naveruclif do 30 minut obniża prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z infuzją.

Odtwarzanie i podawanie leku

Lek Naveruclif powinien być podawany pod kontrolą lekarza onkologa w placówce służby zdrowia specjalizującej się w leczeniu środkami cytotoksycznymi.

Lek Naveruclif sprzedawany jest w postaci jałowego liofilizowanego proszku, który należy odtworzyć przed użyciem. Po odtworzeniu dyspersja zawiera 5 mg paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego

kompleksu z albuminą w każdym mililitrze. Przygotowaną do użycia dyspersję produktu Naveruclif należy podawać dożylnie, poprzez zestaw do infuzji zawierający filtr 15 µm.

Jałową strzykawką powoli (przez okres co najmniej 1 minuty) wstrzyknąć do fiolki zawierającej lek Naveruclif 20 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Roztwór należy kierować na wewnętrzną ściankę fiolki. Nie należy wstrzykiwać roztworu bezpośrednio na proszek, gdyż powoduje to pienienie się.

Po dodaniu roztworu fiolkę należy odstawić na okres co najmniej 5 minut, co pozwala na właściwe zwilżenie proszku. Następnie wolno i delikatnie mieszać zawartość ruchem obrotowym lub odwracając fiolkę do góry dnem, przez co najmniej 2 minuty, do momentu całkowitego zawieszenia proszku. Należy unikać wytworzenia piany. Jeśli wytworzy się piana lub bryłki, dyspersję należy odstawić na co najmniej 15 minut do czasu opadnięcia piany.

Dyspersja po odtworzeniu powinna być mleczna i jednorodna, bez widocznego osadu. Może nastąpić nieznaczne osiadanie odtworzonej dyspersji. Jeśli pojawi się strął lub osad, fiolkę należy ponownie ostrożnie odwrócić do góry dnem, aby zapewnić całkowite odtworzenie dyspersji.

Dyspersję znajdującą się w fiolce należy dokładnie sprawdzić na obecność cząstek stałych. Nie należy podawać dyspersji, jeżeli w fiolce znajdują się cząstki stałe.

Należy obliczyć dokładną objętość dyspersji o stężeniu 5 mg/ml wymaganą do podania pacjentowi i przenieść strzykawką odpowiednią ilość odtworzonej dyspersji produktu Naveruclif do pustego, jałowego worka do infuzji dożylnych (z PCW lub z innego materiału).

Wykorzystanie do przygotowania lub podawania produktu Naveruclif przyrządów medycznych, w których jako lubrykant stosuje się olej silikonowy (tj. strzykawek oraz worków do infuzji dożylnych), może prowadzić do tworzenia się strąków białkowych. Produkt Naveruclif należy podawać poprzez zestaw do infuzji zawierający filtr 15 µm, aby uniknąć podania opisanych strąków. Wykorzystanie filtra 15 µm zapewnia usunięcie strąków, nie zmieniając jednocześnie fizycznych lub chemicznych właściwości produktu przygotowanego do użycia.

Stosowanie filtrów o porach mniejszych niż 15 µm może prowadzić do zatkania filtra.

Do przygotowywania i infuzji leku Naveruclif nie są wymagane specjalistyczne pojemniki ani zestawy do podawania dożylnego niezawierające ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP).

Po podaniu zaleca się przepłukać linię dożylną 9 mg/ml (0,9%) roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań, aby zapewnić całkowite podanie dawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Stabilność

Nieotwarte fiolki leku Naveruclif utrzymują stabilność do daty ważności podanej na opakowaniu pod warunkiem, że są przechowywane w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Chłodzenie lub zamrożenie nie wpływają niekorzystnie na trwałość produktu. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Stabilność odtworzonej dyspersji we fiolce

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność dyspersji przez 24 godziny w temp. 2°C-8°C w opakowaniu zewnętrznym, przy ochronie przed światłem.

Stabilność odtworzonej dyspersji w worku do infuzji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność dyspersji przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C

w przypadku ochrony przed światłem, a następnie przez 4 godziny w temperaturze 25°C, bez ochrony przed światłem.

Jednak z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda odtwarzania i napełniania worków do infuzji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast po odtworzeniu i napełnieniu worków do infuzji.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, obowiązkiem użytkownika jest przestrzeganie czasów i warunków przechowywania dyspersji.

Całkowity połączony czas przechowywania odtworzonego produktu leczniczego w fiolce i w worku do infuzji, w przypadku przechowywania w lodówce i ochrony przed światłem, wynosi 24 godziny. Następnie produkt leczniczy można przechowywać w worku do infuzji przez 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C.