

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Naveruclif 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúznu disperziu (prášok na infúzny roztok).

Rekonštituovaná disperzia má pH 6–7,5 a osmolalitu 300–380 mOsm/kg.

Biely až žltý prášok alebo solidifikovaný lyofilizát.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia liekom Naveruclif je indikovaná na liečbu metastatického karcinómu prsníka u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala iniciálna liečba metastatického ochorenia, a u ktorých nie je štandardná terapia s obsahom antracyklínu indikovaná (pozri časť 4.4).

Naveruclif v kombinácii s gemcitabínom je indikovaný v prvej línii liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu u dospelých pacientov.

Naveruclif v kombinácii s karboplatinou je indikovaný v prvej línii liečby nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potenciálne kuratívnu operáciu a/alebo radiačnú liečbu.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Naveruclif sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok. Liek nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

#### Dávkovanie

##### *Karcinóm prsníka*

Odporúčaná dávka lieku Naveruclif je 260 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne po dobu 30 minút každé 3 týždne.

##### *Úpravy dávky počas liečby karcinómu prsníka*

Pacientom, u ktorých sa vyskytne závažná neutropénia (počet neutrofilov < 500 buniek/mm<sup>3</sup> po dobu jedného týždňa alebo dlhšie) alebo závažná senzorická neuropatia počas liečby liekom Naveruclif, sa má dávka pre nasledujúce cykly znížiť na 220 mg/m<sup>2</sup>. Po opätovnom výskyte závažnej neutropénie alebo závažnej senzorickej neuropatie sa má ďalšia dávka znížiť na 180 mg/m<sup>2</sup>. Naveruclif sa nemá podávať, kým sa počet neutrofilov nevráti na > 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>. Pri senzorickej neuropatii 3. stupňa sa liečba pozastaví dovtedy, kým sa neupraví na 1. alebo 2. stupeň, a pre všetky následné cykly sa pokračuje v podávaní zníženej dávky.

### Adenokarcinóm pankreasu

Odporúčaná dávka lieku Naveruclif v kombinácii s gemcitabínom je 125 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne po dobu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. Odporúčaná dávka súbežne podávaného gemcitabínu je 1000 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne po dobu 30 minút ihneď po ukončení podania lieku Naveruclif v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

### Úpravy dávky počas liečby adenokarcinómu pankreasu

**Tabuľka 1: Úrovně znižovania dávky u pacientov s adenokarcinómom pankreasu**

Úroveň dávky	Dávka lieku Naveruclif (mg/m <sup>2</sup> )	Dávka gemcitabínu (mg/m <sup>2</sup> )
Plná dávka	125	1 000
1. úroveň zníženia dávky	100	800
2. úroveň zníženia dávky	75	600
Ak sa vyžaduje ďalšie zníženie dávky	Ukončíte liečbu	Ukončíte liečbu

**Tabuľka 2: Úpravy dávkovania pri neutropénii a/alebo trombocytopénii na začiatku cyklu alebo počas cyklu u pacientov s adenokarcinómom pankreasu**

Deň cyklu	Počet ANC (buniek/mm <sup>3</sup> )		Počet trombocytov (buniek/mm <sup>3</sup> )	Dávka lieku Naveruclif	Dávka gemcitabínu
1. deň	< 1 500	ALEBO	< 100 000	Odložte podávanie dávky do obnovenia počtu buniek	
8. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
<b>15. deň: Ak boli dávky 8. deň podané bez zmeny:</b>					
15. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
<b>15. deň: Ak boli dávky podané 8. deň znížené:</b>					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Podajte rovnaké dávky ako 8. deň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
<b>15. deň: Ak neboli dávky 8. deň podané:</b>					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 1 úroveň	

	$\geq 500$ ale $< 1\ 000$	ALEBO	$\geq 50\ 000$ ale $< 75\ 000$	Znížte dávky o 1 úroveň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 2 úrovne
	$< 500$	ALEBO	$< 50\ 000$	Nepodávajte dávky

Skratky: ANC = absolútny počet neutrofilov (*Absolute Neutrophil Count*)

**Tabuľka 3: Úpravy dávkovania z dôvodu iných nežiaducich účinkov u pacientov s adenokarcinómom pankreasu**

Nežiaduci účinok	Dávka lieku Naveruclif	Dávka gemcitabínu
<b>Febrilná neutropénia:</b> 3. alebo 4. stupeň	Pozastavte podávanie dávok dovtedy, kým horúčka neustúpi a ANC nebude $\geq 1500$ ; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími ako boli podané <sup>a</sup> .	
<b>Periférna neuropatia:</b> 3. alebo 4. stupeň	Nepodávajte dávku dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkou o 1 úroveň nižšou ako bola podaná <sup>a</sup> .	Podajte rovnakú dávku
<b>Kožná toxicita:</b> 2. alebo 3. stupeň	Znížte dávky o 1 úroveň nižšie ako boli podané <sup>a</sup> ; ak nežiaduci účinok pretrváva, ukončíte liečbu	
<b>Gastrointestinálna toxicita:</b> mukozitída 3. stupňa alebo hnačka	Nepodávajte dávky dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími ako boli podané <sup>a</sup> .	

<sup>a</sup>Pozri tabuľku 1 pre úrovne znižovania dávky

*Nemalobunkový karcinóm pľúc:*

Odporúčaná dávka lieku Naveruclif je  $100\text{ mg/m}^2$  podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v deň 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka karboplatiny je  $\text{AUC} = 6\text{ mg}\cdot\text{min/ml}$  iba v deň 1 každého 21-dňového cyklu, podaná ihneď po ukončení podávania lieku Naveruclif.

*Úprava dávky počas liečby nemalobunkového karcinómu pľúc:*

Naveruclif sa nemá podávať v 1. deň cyklu pokiaľ nie je absolútny počet neutrofilov (ANC)  $\geq 1\ 500$  buniek/ $\text{mm}^3$  a počet trombocytov  $\geq 100\ 000$  buniek/ $\text{mm}^3$ . Pre každú nasledujúcu týždennú dávku lieku Naveruclif musia mať pacienti ANC  $\geq 500$  buniek/ $\text{mm}^3$  a trombocyty  $>50\ 000$  buniek/ $\text{mm}^3$  alebo sa má odložiť podávanie dávky do obnovenia počtu buniek. Keď sa počty buniek obnovia, znovu začnite dávkovanie v nasledujúci týždeň podľa kritérií uvedených v tabuľke 4. Znížte nasledujúcu dávku iba vtedy, ak sú splnené kritériá v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Zníženie dávky z dôvodu hematologických toxicít u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc**

Hematologická toxicita	Výskyt	Dávka lieku Naveruclif ( $\text{mg/m}^2$ ) <sup>1</sup>	Dávka karboplatiny ( $\text{AUC mg}\cdot\text{min/ml}$ ) <sup>1</sup>
Nadir ANC $< 500/\text{mm}^3$ s neutropenickou horúčkou $> 38^\circ\text{C}$ ALEBO Odložte podávanie ďalšieho cyklu z dôvodu pretrvávajúcej neutropénie <sup>2</sup> (Nadir ANC $< 1\ 500/\text{mm}^3$ )	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončíte liečbu	

ALEBO Nadir ANC < 500/mm <sup>3</sup> počas > 1 týždeň			
Nadir trombocyty < 50 000/mm <sup>3</sup>	prvý	75	4,5
	druhý	Ukončíte liečbu	

<sup>1</sup>1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku lieku Naveruclif a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku lieku Naveruclif; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.

<sup>2</sup>Maximálne 7 dní po určenom dátume 1 dávky ďalšieho cyklu.

Pre 2. alebo 3. stupeň kožnej toxicity, hnačky 3. stupňa, alebo slizničného zápalu 3. stupňa prerušte liečbu kým sa toxicita neupraví na ≤ 1. stupeň, potom znovu obnovte liečbu podľa pokynov uvedených v tabuľke 5. Pre periférnu neuropatiu ≥ 3. stupňa, prerušte liečbu kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň. Liečba môže byť znovu obnovená na najbližšiu nižšiu úroveň dávky v nasledujúcich cykloch podľa pokynov uvedených v tabuľke 5. Pre akúkoľvek ďalšiu nehematologickú toxicitu 3. alebo 4. stupňa, prerušte liečbu kým sa toxicita neupraví na ≤ 2. stupeň, potom znovu obnovte liečbu podľa pokynov uvedených v tabuľke 5.

**Tabuľka 5: Zníženie dávky z dôvodu nehematologických toxicít u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc**

Nehematologická toxicita	Výskyt	Dávka lieku Naveruclif (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Dávka karboplatiny (AUC mg·min/ml) <sup>1</sup>
2. alebo 3. stupeň kožnej toxicity 3. stupeň hnačky 3. stupeň slizničného zápalu ≥ 3. stupeň periférnej neuropatie Akákoľvek iná nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončíte liečbu	
4. stupeň kožnej toxicity, hnačky, alebo slizničného zápalu	prvý	Ukončíte liečbu	

<sup>1</sup>1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku lieku Naveruclif a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku lieku Naveruclif; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.

Osobitné populácie

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernym poškodením pečene (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x ULN a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ 10 x ULN) nie je potrebná úprava dávky, bez ohľadu na indikáciu. Lieči sa rovnakými dávkami ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka a u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc so stredne závažným až závažným poškodením pečene (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) je odporúčané zníženie dávky o 20 %. Znížená dávka môže byť zvýšená až na dávku rovnakú ako pre pacientov s normálnou funkciou pečene, ak pacient toleruje liečbu po dobu aspoň dvoch cyklov (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažné až závažné porucha funkcie pečene, nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporúčanie na dávkovanie (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s celkovým bilirubínom > 5 x ULN alebo AST > 10 x ULN, nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporúčanie na dávkovanie, bez ohľadu na indikáciu (pozri časti 4.4 a 5.2).

*Poškodenie obličiek*

Úprava začiatkovej dávky lieku Naveruclif nie je potrebná u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu ≥ 30 až < 90 ml/min). U pacientov so

závažným poškodením obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek nie sú dostupné dostatočné údaje o odporúčaní na zmeny dávkovania lieku Naveruclif (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 5.2).

#### *Starší ľudia*

Pre pacientov vo veku 65 rokov a viac sa neodporúča žiadne ďalšie znižovanie dávkovania, okrem zmien odporúčaných pre všetkých pacientov.

Z 229 pacientov v randomizovanej štúdií, ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii pri liečbe karcinómu prsníka, malo 13 % minimálne 65 rokov a < 2 % pacientov malo 75 rokov a viac. Neobjavili sa žiadne toxicity, ktoré by sa vyskytovali oveľa častejšie u pacientov vo veku minimálne 65 rokov, ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu. Avšak následná analýza 981 pacientov, ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka, z ktorých 15 % bolo vo veku  $\geq$  65 rokov a 2 % boli vo veku  $\geq$  75 rokov, ukázala vyšší výskyt epistaxy, hnačky, dehydratácie, únavy a periférneho edému u pacientov vo veku  $\geq$  65 rokov.

V randomizovanej štúdií bolo zo 421 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom, 41 % bolo vo veku 65 rokov a viac a 10 % bolo vo veku 75 rokov a viac. U pacientov vo veku 75 rokov a viac, ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby (pozri časť 4.4). Pacienti s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a viac sa majú starostlivo vyšetriť predtým, ako sa zvažuje ich liečba (pozri časť 4.4).

Z 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v randomizovanej štúdií, ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s karboplatinou, malo 31 % 65 rokov alebo viac a 3,5 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Prípady útlmu kostnej drene, periférnej neuropatie a bolesti kĺbov boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s použitím nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatiny u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými solídnyimi tumormi naznačuje, že pacienti vo veku  $\geq$  65 rokov môžu byť náchylnejší k rozvoju neutropénie počas prvého liečebného cyklu.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu u detí a dospelých vo veku od 0 do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Použitie nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu metastatického karcinómu prsníka, adenokarcinómu pankreasu alebo nemalobunkového karcinómu pľúc.

#### Spôsob podávania

Naveruclif je určený na intravenózne použitie. Podajte rekonštituovanú disperziu lieku Naveruclif intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15  $\mu$ m filter. Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Laktácia (pozri časť 4.6).

Pacienti s východiskovým počtom neutrofilov  $< 1\,500$  buniek/ $\text{mm}^3$ .

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Naveruclif obsahuje paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín, ktorý môže mať podstatne odlišné farmakologické vlastnosti v porovnaní s inými formami paklitaxelu (pozri časti 5.1 a 5.2). Liek nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

#### Precitlivosť

Hlásený bol zriedkavý výskyt závažných reakcií precitlivosti, vrátane veľmi zriedkavých prípadov anafylaktických reakcií so smrteľným koncom. Ak sa vyskytne reakcia z precitlivosti, liek sa má okamžite vysadiť, má sa začať symptomatická liečba a pacientovi sa nemá znovu podať paklitaxel.

#### Hematológia

Pri liečbe nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu často dochádza k potlačeniu krvotvorby v kostnej dreni (najmä k neutropénii). Neutropénia je toxicita závislá od dávky a obmedzujúca dávku. Počas liečby liekom Naveruclif sa má vykonávať časté monitorovanie krvného obrazu. Pacienti nemajú pokračovať v liečbe následnými cyklami lieku Naveruclif, kým sa hladina neutrofilov nevráti na  $> 1\,500$  buniek/ $\text{mm}^3$  a kým sa krvné doštičky nevrátia na  $> 100\,000$  buniek/ $\text{mm}^3$  (pozri časť 4.2).

#### Neuropatia

Pri liečbe nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu sa často vyskytuje senzorická neuropatia, hoci vývoj závažných príznakov je menej častý. Výskyt senzorickej neuropatie 1. a 2. stupňa si zvyčajne nevyžaduje zníženie dávky. Ak sa pri podávaní lieku Naveruclif v monoterapii vyvinie senzorická neuropatia 3. stupňa, liečba sa má pozastaviť dotedy, kým sa nezlepší na 1. alebo 2. stupeň a pre všetky následné liečby sa odporúča zníženie dávky lieku Naveruclif (pozri časť 4.2). Ak sa vyvinie periférna neuropatia 3. alebo vyššieho stupňa pri podávaní lieku Naveruclif v kombinácii s gemcitabínom, pozastavte podávanie lieku Naveruclif a pokračujte v liečbe gemcitabínom v rovnakej dávke. Keď sa periférna neuropatia zlepši na stupeň 0 alebo 1, pokračujte v podávaní lieku Naveruclif v zníženej dávke (pozri časť 4.2). V prípade kombinovaného použitia lieku Naveruclif s karboplatinou, keď sa vyvinie periférna neuropatia 3. stupňa alebo vyššia, sa má liečba prerušiť kým sa neuropatia zlepši na 0. alebo 1. stupeň, a má nasledovať zníženie dávky pre všetky nasledujúce cykly lieku Naveruclif a karboplatiny (pozri časť 4.2).

#### Sepsa

Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým boli podávané nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žľčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie lieku Naveruclif a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet neutrofilov dosiahne  $\geq 1\,500$  buniek/ $\text{mm}^3$ , potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

#### Pneumonitída

Pneumonitída sa objavila u 1 % pacientov, keď sa nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu podával v monoterapii a u 4 % pacientov, keď sa nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu podával v kombinácii s gemcitabínom. Všetci pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli príznakom a symptómom pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba liekom Naveruclif a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie pečene

Keďže toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená pri poškodení pečene, má sa liek Naveruclif pacientom s poškodením pečene podávať s opatrnosťou. Pacienti s poškodením pečene môžu mať zvýšené riziko toxicity, najmä kvôli myelosupresii a títo pacienti sa majú pozorne monitorovať, či sa u nich nevyvíja ťažká myelosupresia.

Naveruclif nie je odporúčaný u pacientov, ktorí majú celkový bilirubín  $> 5 \times \text{ULN}$  alebo AST  $> 10 \times \text{ULN}$ . Okrem toho, Naveruclif nie je odporúčaný u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažnú až závažnú poruchu funkcie pečene (celkový bilirubín  $> 1,5 \times \text{ULN}$  a AST  $\leq 10 \times \text{ULN}$ ) (pozri časť 5.2).

#### Kardiotoxicita

U jedincov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu sa pozorovali zriedkavé prípady kongestívneho srdcového zlyhania a dysfunkcie ľavej komory. Väčšina jedincov bola predtým vystavená kardiotoxickým liekom, ako sú antracyklíny alebo mali srdcové ochorenia v anamnéze. Preto majú lekári u pacientov dostávajúcich Naveruclif dôsledne monitorovať výskyt srdcových príhod.

#### Metastázy v CNS

Účinnosť a bezpečnosť nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu u pacientov s metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) nebola stanovená. Metastázy v CNS zvyčajne nie sú dobre kontrolované systémovou chemoterapiou.

#### Gastrointestinálne symptómy

Ak pacienti po podaní lieku Naveruclif cítia nevoľnosť, vracajú alebo majú hnačku, možno ich liečiť bežne používanými antiemetikami a konstipáčnymi látkami.

#### Poruchy oka

U pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu bol hlásený cystoidný makulárny edém (CMO, cystoid macular oedema). Pacienti s poruchou zraku sa musia podrobiť bezodkladnému a kompletnému oftalmologickému vyšetreniu. V prípade, že je diagnostikovaný CMO, liečba liekom Naveruclif sa má ukončiť a má sa začať príslušná liečba (pozri časť 4.8).

#### Pacienti vo veku 75 rokov a starší

Nepreukázal sa prínos liečby nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom v porovnaní s monoterapiou gemcitabínom pre pacientov vo veku 75 rokov a starších. U pacientov vo vyššom veku ( $\geq 75$  rokov), ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby, vrátane hematologických toxicít, periférnej neuropatie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie. U pacientov s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a starších sa má starostlivo zhodnotiť ich schopnosť tolerovať Naveruclif



v kombinácii s gemcitabínom, so zameraním pozornosti na stav výkonnosti, komorbidity a zvýšené riziko infekcií (pozri časti 4.2 a 4.8).

### Iné

Hoci sú k dispozícii len obmedzené údaje, nepreukázal sa žiadny jasný prospech s ohľadom na predĺženie celkového prežívania u pacientov s adenokarcinómom pankreasu s normálnymi hodnotami CA 19-9 pred začiatkom liečby nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabínom (pozri časť 5.1).

Erlotinib sa nemá podávať súbežne s liekom Naveruclif a gemcitabínom (pozri časť 4.5).

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus paklitaxelu je čiastočne katalyzovaný izoenzýmami cytochrómu P450 CYP2C8 a CYP3A4 (pozri časť 5.2). Preto, pri chýbaní PK štúdie liekových interakcií, je pri podávaní paklitaxelu súbežne s liekmi, ktoré sú známe ako inhibítory, buď CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká, erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidín, ritonavir, saquinavir, indinavir a nelfinavir), pretože toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená kvôli vyššej expozícii paklitaxelu. Podávanie paklitaxelu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že indukujú buď CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín) sa neodporúča, pretože účinnosť by mohla byť znížená kvôli nižšej expozícii paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabín nezdieľajú rovnakú metabolickú cestu. Klírens paklitaxelu primárne určuje metabolizmus sprostredkovaný CYP2C8 a CYP3A4, potom nasleduje exkrécia žľou, zatiaľ čo gemcitabín je deaktivovaný cytidín-deaminázou a potom nasleduje exkrécia močom. Farmakokinetické interakcie medzi liekom Naveruclif a gemcitabínom neboli u ľudí hodnotené.

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a karboplatinou u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Neboli zistené žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a karboplatinou.

Naveruclif je indikovaný v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka, v kombinácii s gemcitabínom na liečbu adenokarcinómu pankreasu alebo v kombinácii s karboplatinou na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (pozri časť 4.1).

Naveruclif sa nemá používať v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do 1 mesiaca po ukončení liečby liekom Naveruclif. Mužským pacientom liečeným liekom Naveruclif sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a zabrániť splodeniu dieťaťa počas liečby a do šiestich mesiacov po liečbe.

## Gravidita

Existujú len veľmi obmedzené údaje o používaní paklitaxelu počas gravidity u ľudí. Predpokladá sa, že paklitaxel spôsobuje závažné vrodené defekty, keď sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku si majú pred liečbou liekom Naveruclif urobiť tehotenský test. Naveruclif sa nemá používať počas gravidity a ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu paklitaxelom.

## Dojčenie

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylúčili do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich účinkov u dojčených detí, je Naveruclif počas dojčenia kontraindikovaný. Dojčenie musí byť počas liečby ukončené.

## Fertilita

Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu spôsobili neplodnosť u samcov potkanov (pozri časť 5.3). Na základe zistení u zvierat sa môže znížiť plodnosť mužov a žien. Mužskí pacienti sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť trvalej neplodnosti spôsobenej liečbou liekom Naveruclif.

### **4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Paklitaxel má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Paklitaxel môže spôsobovať nežiaduce reakcie, ako napríklad únavu (veľmi často) a závrat (často), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, keď pociťujú únavu alebo závrat.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie klinicky významné nežiaduce účinky spojené s podávaním nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu boli neutropénia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia a gastrointestinálne poruchy.

#### Zoznam nežiaducich účinkov uvedených v tabuľke

V tabuľke 6 sú uvedené nežiaduce účinky spojené s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii v akejkoľvek dávke pre akúkoľvek indikáciu počas klinických skúšaní (n = 789), s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom na adenokarcinóm pankreasu z klinického skúšania fázy III (N = 421), s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s karboplatinou na nemalobunkový karcinóm pľúc z klinického skúšania fázy III (N = 514) a z používania po registrácii lieku.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 6: Nežiaduce účinky hlásené pri podávaní nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu**

	<b>Monoterapia (N = 789)</b>	<b>Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)</b>	<b>Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>			
<i>Časté:</i>	Infekcia, infekcia močových ciest, folikulitída, infekcia horných dýchacích ciest, kandidóza, sínusitída	Sepsa, pneumónia, orálna kandidóza	Pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest
<i>Menej časté:</i>	Sepsa <sup>1</sup> , neutropenická sepsa <sup>1</sup> , pneumónia, orálna kandidóza, nazofaryngitída, celulitída, herpes simplex, vírusová infekcia, herpes zoster, plesňová infekcia, infekcia spojená so zavedením katétra, infekcia v mieste vpichu		Sepsa, orálna kandidóza
<b>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			
<i>Menej časté:</i>	Nekróza tumoru, bolesť súvisiaca s metastázami		
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
<i>Veľmi časté:</i>	Supresia kostnej drene, neutropénia, trombocytopénia, anémia, leukopénia, lymfopénia	Neutropénia, trombocytopénia, anémia	Neutropénia <sup>3</sup> , trombocytopénia <sup>3</sup> , anémia <sup>3</sup> , leukopénia <sup>3</sup>
<i>Časté:</i>	Febrilná neutropénia	Pancytopénia	Febrilná neutropénia, lymfopénia
<i>Menej časté:</i>		Trombotická trombocytopenická purpura	Pancytopénia
<i>Zriedkavé:</i>	Pancytopénia		
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
<i>Menej časté:</i>	Hypersenzitivita		Hypersenzitivita na liečivo, hypersenzitivita
<i>Zriedkavé:</i>	Závažná hypersenzitivita <sup>1</sup>		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
<i>Veľmi časté:</i>	Anorexia	Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia	Znížená chuť do jedla
<i>Časté:</i>	Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia		Dehydratácia
<i>Menej časté:</i>	Hypofosfatémia, zadržiavanie tekutín, hypoalbuminémia, polydipsia, hyperglykémia, hypokalcémia, hypoglykémia, hyponatriémia		
<i>Neznáme:</i>	Syndróm rozpadu tumoru <sup>1</sup>		
<b>Psychické poruchy</b>			
<i>Veľmi časté:</i>		Depresia, nespavosť	
<i>Časté:</i>	Depresia, nespavosť, úzkosť	Úzkosť	

<i>Menej časté:</i>	Nepokoj		Nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b>			
<i>Veľmi časté:</i>	Periférna neuropatia, neuropatia, hypestézia, parestézia	Periférna neuropatia, závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	Periférna neuropatia
<i>Časté:</i>	Periférna senzorická neuropatia, závrat, periférna motorická neuropatia, ataxia, bolesť hlavy, zmyslové poruchy, somnolencia, dysgeúzia		Závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia
<i>Menej časté:</i>	Polyneuropatia, areflexia, synkopa, posturálny závrat, dyskinéza, hyporeflexia, neuralgia, neuropatická bolesť, tremor, strata zmyslov	Paralýza VII. nervu	
<i>Neznáme:</i>	Viacpočetné ochrnutia hlavových nervov <sup>1</sup>		
<b>Poruchy oka</b>			
<i>Časté:</i>	Rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oči, suchá keratokonjunktivitída, madaróza	Zvýšené slzenie	Rozmazané videnie
<i>Menej časté:</i>	Znížená ostrosť videnia, abnormálne videnie, podráždenie očí, bolesť očí, konjunktivitída, poruchy videnia, svrbenie očí, keratitída	Cystoidný edém makuly	
<i>Zriedkavé:</i>	Cystoidný edém makuly <sup>1</sup>		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			
<i>Časté:</i>	Vertigo		
<i>Menej časté:</i>	Tinitus, bolesť ucha		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
<i>Časté:</i>	Arytmia, tachykardia, supraventrikulárna tachykardia	Kongestívne srdcové zlyhávanie, tachykardia	
<i>Zriedkavé:</i>	Zástava srdca, kongestívne srdcové zlyhávanie, dysfunkcia ľavej komory, atrioventrikulárna blokáda <sup>1</sup> , bradykardia		
<b>Poruchy ciev</b>			
<i>Časté:</i>	Hypertenzia, lymfedém, sčervenanie pokožky, návaly horúčavy	Hypotenzia, hypertenzia	Hypotenzia, hypertenzia
<i>Menej časté:</i>	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, periférny chlad	Návaly horúčavy	Návaly horúčavy
<i>Zriedkavé:</i>	Trombóza		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
<i>Veľmi časté:</i>		Dýchavičnosť, epistaxa, kašeľ	Dýchavičnosť
<i>Časté:</i>	Intersticiálna pneumonitída <sup>2</sup> , dýchavičnosť, epistaxa, faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, nádcha, výtok z nosa	Pneumonitída, upchanie nosa	Hemoptýza, epistaxa, kašeľ

<i>Menej časté:</i>	Pľúcna embólia, pľúcna tromboembólia, pleurálny výpotok, námahová dýchavičnosť, upchanie dutín, znížené dychové ozvy, produktívny kašeľ, alergická nádcha, chraptot, upchanie nosa, suchý nos, sipot	Sucho v hrdle, suchý nos	Pneumonitída
<i>Neznáme:</i>	Paréza hlasiviek <sup>1</sup>		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
<i>Veľmi časté:</i>	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, stomatitída	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha
<i>Časté:</i>	Gastroezofageálna refluxná choroba, dyspepsia, bolesť brucha, abdominálna distenzia, bolesť hornej časti brucha, orálna hypestézia	Intestinálna obštrukcia, kolitída, stomatitída, sucho v ústach	Stomatitída, dyspepsia, dysfágia, bolesť brucha
<i>Menej časté:</i>	Krvácanie z rekta, dysfágia, plynatosť, glosodýnia, sucho v ústach, bolesť ďasien, riedka stolica, ezofagitída, bolesť v podbrušku, vredy v ústach, bolesť úst		
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>			
<i>Časté:</i>		Cholangitída	Hyperbilirubinémia
<i>Menej časté:</i>	Hepatomegália		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
<i>Veľmi časté:</i>	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov, erytém, pigmentácia/zmena sfarbenia nechtov, hyperpigmentácia kože, onycholýza, zmeny nechtov	Pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov	Pruritus, ochorenie nechtov
<i>Menej časté:</i>	Precitlivenosť na svetlo, urtikária, bolesť kože, generalizovaný pruritus, svrbivá vyrážka, ochorenie kože, porucha pigmentácie, hyperhidróza, onychomadéza, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitída, nočné potenie, makulopapulárna vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, citlivosť v nechtovom lôžku, diskomfort nechtov, makulárna vyrážka, papulózna vyrážka, kožná lézia, opuch tváre		Kožná exfoliácia, alergická dermatitída, urtikária
<i>Veľmi zriedkavé:</i>	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>1</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>1</sup>		
<i>Neznáme:</i>	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie <sup>1,4</sup> , skleroderma <sup>1</sup>		
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
<i>Veľmi časté:</i>	Artralgia, myalgia	Artralgia, myalgia, bolesť v končatine	Artralgia, myalgia

<i>Časté:</i>	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť v kostiach, svalové kŕče, bolesti končatín	Svalová slabosť, bolesť v kostiach	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, muskuloskeletárna bolesť
<i>Menej časté:</i>	Bolesť hrudnej steny, svalová slabosť, bolesť krku, bolesť v slabinách, svalové kŕče, muskuloskeletárna bolesť, bolesť v boku, nepríjemné pocity v končatinách, svalová slabosť		
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
<i>Časté:</i>		Akútne renálne zlyhanie	
<i>Menej časté:</i>	Hematúria, dyzúria, polakizúria, noktúria, polyúria, močová inkontinencia	Hemolyticko-uremický syndróm	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			
<i>Menej časté:</i>	Bolesť prsníkov		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
<i>Veľmi časté:</i>	Únava, asténia, pyrexia	Únava, asténia, pyrexia, periférny edém, zimnica	Únava, asténia, periférny edém
<i>Časté:</i>	Malátnosť, letargia, slabosť, periférny edém, zápal slizníc, bolesť, rigory, edém, znížená výkonnosť, bolesť v hrudníku, ochorenie podobné chrípke, hyperpyrexia	Reakcia v mieste podania infúzie	Pyrexia, bolesť na hrudníku
<i>Menej časté:</i>	Nepříjemné pocity v hrudníku, abnormálna chôdza, opuch, reakcia v mieste vpichu		Sliznicový zápal, extravazácia v mieste podania infúzie, zápal v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie
<i>Zriedkavé:</i>	Extravazácia		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>			
<i>Veľmi časté:</i>		Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza	
<i>Časté:</i>	Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, znížený hematokrit, znížený počet červených krviniek, zvýšená telesná teplota, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený kreatinín v krvi	Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi

<i>Menej časté:</i>	Zvýšený krvný tlak, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená glukóza v krvi, zvýšený fosfor v krvi, znížený draslík v krvi, zvýšený bilirubín		
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>			
<i>Menej časté:</i>	Kontúzia		
<i>Zriedkavé:</i>	Jav radiačnej pamäti (radiation recall phenomenon), radiačná pneumonitída		

<sup>1</sup>Ako sa zaznamenalo podľa hlásení vychádzajúcich zo sledovaní nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu po uvedení na trh.

<sup>2</sup>Frekvencia výskytu pneumonitídy sa vypočítala na základe združených údajov od 1 310 pacientov z klinických štúdií, ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii na liečbu rakoviny prsníka a v ďalších indikáciách

<sup>3</sup>Na základe laboratórnych hodnotení: maximálny stupeň útlmu kostnej drene (liečenej populácie).

<sup>4</sup>U niektorých pacientov s predchádzajúcou expozíciou kapecitabínu.

### Opis vybraných nežiaducich účinkov

Táto časť obsahuje najčastejšie a klinicky relevantné nežiaduce reakcie súvisiace s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu vo forme injekcie.

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 229 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli liečení nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v dávke 260 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát za tri týždne v pivotnej klinickej štúdií fázy III (nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 421 pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu, ktorí sa liečili nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom (nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v dávke 125 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s gemcitabínom v dávke 1000 mg/m<sup>2</sup> podávaných v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu) a u 402 pacientov liečených gemcitabínom v monoterapii ako systémová liečba metastatického adenokarcinómu pankreasu v prvej línii (nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabín).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí sa liečili nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s karboplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu sa podával na 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu v kombinácii s karboplatinou podávanou na 1. deň každého cyklu) v randomizovanom, kontrolovanom, klinickom skúšaní fázy III (nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatina). Pacientom hlásená toxicita taxánu bola hodnotená pomocou 4 podstupnic funkčného posudku liečby rakoviny (FACT) taxánového dotazníku. Použitie opakovanej analýzy mier, 3 zo 4 podstupnic (periférna neuropatia, bolesti rúk/nôh a sluch), zvýhodňovalo nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu s karboplatinou ( $p \leq 0,002$ ). Pre inú podstupnicu (edém) nebol žiadny rozdiel v liečebných skupinách.

### Infekcie a nákazy

#### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabín*

Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým boli v priebehu hodnotenia adenokarcinómu pankreasu podávané nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom. Z 22 prípadov sepsy hlásenej u pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom

malo 5 smrteľné následky. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žlčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie lieku Naveruclif a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet neutrofilov dosiahne  $\geq 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup>, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

##### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka*

V prípade metastatického karcinómu prsníka bola najvýznamnejšia pozorovateľná hematologická toxicita neutropénia (hlásená u 79 % pacientov), bola rýchlo reverzibilná a závisela od dávky; leukopénia bola hlásená u 71 % pacientov. Neutropénia 4. stupňa ( $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup>) sa vyskytla u 9 % pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu. Febrilná neutropénia sa vyskytla u štyroch pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu. Anémia (Hb  $< 10$  g/dl) sa pozorovala u 46 % pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a bola závažná (Hb  $< 8$  g/dl) v troch prípadoch. Lymfopénia sa pozorovala u 45 % pacientov.

##### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabín*

Tabuľka 7 uvádza frekvencie výskytu a závažnosť laboratórne detekovaných hematologických abnormalít u pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom alebo monoterapie gemcitabínom.

**Tabuľka 7: Laboratórne detekované hematologické abnormality v štúdií s adenokarcinómom pankreasu**

	Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu (125 mg/m <sup>2</sup> ) / gemcitabín		Gemcitabín	
	1.–4. stupeň (%)	3.–4. stupeň (%)	1.–4. stupeň (%)	3.–4. stupeň (%)
Anémia <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Neutropénia <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Trombocytopénia <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup>V skupine liečenej nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabínom sa hodnotilo 405 pacientov

<sup>b</sup>V skupine liečenej gemcitabínom sa hodnotilo 388 pacientov

<sup>c</sup>V skupine liečenej nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabínom sa hodnotilo 404 pacientov

##### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatina*

Anémia a trombocytopénia boli častejšie hlásené v ramene s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu ako v ramene s Taxolom a karboplatinou (54 % v porovnaní s 28 % a 45 % v porovnaní s 27 %, v uvedenom poradí).

#### Poruchy nervového systému

##### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka*

Frekvencia a závažnosť neurotoxicity u pacientov dostávajúcich nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu bola vo všeobecnosti závislá od dávky. Periférna neuropatia (najmä senzorická neuropatia 1. alebo 2. stupňa) sa pozorovala u 68 % pacientov liečených nanočasticami



zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu, pričom 10 % malo 3. stupeň a 4. stupeň nemal žiadny pacient.

#### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabín*

U pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa periférnej neuropatie 140 dní. Medián času do zlepšenia najmenej o 1 stupeň bol 21 dní a medián času do zlepšenia z periférnej neuropatie 3. stupňa na stupeň 0 alebo 1 bol 29 dní. Z pacientov, u ktorých bola liečba prerušená z dôvodu periférnej neuropatie, bolo 44 % (31 zo 70 pacientov) schopných pokračovať v liečbe nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v zníženej dávke. U žiadneho pacienta liečeného nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom sa nevyskytla periférna neuropatia 4. stupňa.

#### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatina*

U pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a karboplatinou bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie 121 dní a medián času do zlepšenia z 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie na 1. stupeň bol 38 dní. U žiadneho z pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a karboplatinou sa neprejavila periférna neuropatia 4. stupňa.

#### Poruchy oka

Počas liečby nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu boli počas sledovania po registrácii lieku zriedkavo hlásené prípady zníženej zrakovkej ostrosti zapríčinenéj cystoidným edémom makuly (pozri časť 4.4).

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

##### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabín*

Pneumonitída bola hlásená u 4 % pacientov pri použití nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom. Zo 17 prípadov pneumonitídy hlásenej u pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom, boli 2 fatálne. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli príznakom a symptómom pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba liekom Naveruclif a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

##### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka*

U 29 % pacientov sa vyskytla nauzea a u 25 % pacientov hnačka.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

##### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka*

Alopécia sa pozorovala u > 80 % pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu. Väčšina prípadov alopécie sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytla alopécia, sa očakáva výrazný úbytok vlasov  $\geq 50$  %.

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka*

Artralgia sa vyskytla u 32 % pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a v 6 % prípadov bola závažná. Myalgia sa vyskytla u 24 % pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a v 7 % prípadov bola závažná. Príznaky boli zvyčajne prechodné, obvykle sa vyskytli tri dni po podaní nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a vymizli do jedného týždňa.

### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

### *Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v monoterapii metastatického karcinómu prsníka*

Asténia/únava sa hlásili u 40 % pacientov.

### Pediatrická populácia

Štúdia pozostávala zo 106 pacientov, z ktorých 104 bolo pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov (pozri časť 5.1). U každého pacienta sa vyskytla najmenej 1 nežiaduca reakcia. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli neutropénia, anémia, leukopénia a pyrexia. Závažnými nežiaducimi reakciami hlásenými u viac ako 2 pacientov boli pyrexia, bolesť chrbta, periférny edém a vracanie. U tohto obmedzeného počtu pediatrických pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu neboli zistené žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti a profil bezpečnosti bol podobný ako v dospeljej populácii.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Na predávkovanie paklitaxelom nie je známe žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa má pacient pozorne monitorovať. Liečba sa má zamerať na hlavné očakávané toxicity, čo je potlačenie krvotvorby v kostnej dreni, mukozitída a periférna neuropatia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxány, ATC kód: L01CD01

### Mechanizmus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulárna látka, ktorá podporuje zoskupenie mikrotubulov z tubulínových dimérov a mikrotubuly stabilizuje tým, že bráni ich depolymerizácii. Dôsledkom tejto stabilizácie je inhibícia normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je nevyhnutná pre vitálne interfázové a mitotické bunkové funkcie. Okrem toho paklitaxel indukuje abnormálne usporiadanie alebo „zväzky“ mikrotubulov v celom bunkovom cykle a viacpočetné mikrotubulárne astery počas mitózy.

Naveruclif obsahuje nanočastice o veľkosti približne 180 nm zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu, v ktorých sa paklitaxel nachádza v nekryštalickom, amorfnom stave. Po intravenóznom

podaní sa nanočastice rýchlo disociujú na rozpustné komplexy paklitaxelu viazané na albumín o veľkosti približne 10 nm. Albumín je známy ako sprostredkovateľ endotelovej dutinovej transcytózy zložiek plazmy a štúdie *in vitro* preukázali, že prítomnosť albumínu zlepšuje transport paklitaxelu cez endotelové bunky. Existuje hypotéza, že tento zlepšený transendoteliálny dutinový transport je sprostredkovaný albumínovým receptorom gp-60, a že v oblasti tumoru dochádza k zvýšenému nahromadeniu paklitaxelu vďaka proteínu viažucemu albumín, tzv. vylučovaný kyslý proteín bohatý na cysteín (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine, SPARC).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Karcinóm prsníka

Na podporu používania nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu pri metastatickom karcinóme prsníka sú k dispozícii údaje od 106 pacientov zhromaždené v dvoch otvorených jednoramenných štúdiách a od 454 pacientov liečených v randomizovanej komparatívnej štúdií fázy III. Tieto informácie sú uvedené nižšie.

#### *Otvorené jednoramenné štúdie*

V jednej štúdií sa nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu podávali ako 30 minútová infúzia v dávke 175 mg/m<sup>2</sup>

43 pacientom s metastatickým karcinómom prsníka. V druhom klinickom skúšaní sa používala dávka 300 mg/m<sup>2</sup> ako 30 minútová infúzia u 63 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka. Pacienti sa liečili bez premedikácie steroidmi alebo plánovanej podpory G-CSF. Cykly sa podávali v 3-týždňových intervaloch. Miera odpovede u všetkých pacientov bola 39,5 % v jednej štúdií (95 % ISIS: 24,9 % – 54,2 %) a 47,6 % v druhej štúdií (95 % IS: 35,3 % – 60,0 %). Medián času do progresie ochorenia bol 5,3 mesiaca (175 mg/m<sup>2</sup>; 95 % IS: 4,6 – 6,2 mesiaca) a 6,1 mesiaca (300 mg/m<sup>2</sup>; 95 % IS: 4,2–9,8 mesiaca).

#### *Randomizovaná komparatívna štúdia*

Toto multicentrické klinické skúšanie sa uskutočnilo u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí sa liečili každé 3 týždne paklitaxelom ako jedinou látkou, buď ako paklitaxel na báze rozpúšťadla 175 mg/m<sup>2</sup>, podávaný ako 3-hodinová infúzia s premedikáciou na zabránenie vzniku precitlivenosti (n = 225), alebo ako nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu 260 mg/m<sup>2</sup>, podávané ako 30 minútová infúzia bez premedikácie (n = 229).

Šesťdesiatštyri percent pacientov malo oslabený stav výkonnosti (ECOG 1 alebo 2) pri nástupe do štúdie, 79 % malo viscerálne metastázy a 76 % malo > 3 miesta metastáz. Štrnásť percent pacientov nedostávalo predtým chemoterapiu; 27 % dostávalo len podpornú chemoterapiu, 40 % len na liečbu metastáz a 19 % aj na liečbu metastáz a aj ako podpornú liečbu. Päťdesiatdeväť percent dostávalo skúšaný liek ako druhú alebo vyššiu ako druhú líniu liečby. Sedemdesiatsedem percent pacientov už bolo skôr vystavených účinku antracyklínov.

Výsledky celkovej miery odpovede a čas do progresie ochorenia, čas prežívania bez progresie ochorenia a čas prežívania u pacientov, ktorí dostávali > ako liečbu 1. línie, sú uvedené nižšie.

**Tabuľka 8: Výsledky celkovej miery odpovede, medián času do progresie ochorenia a čas prežívania bez progresie ochorenia, podľa vyhodnotenia skúšajúceho**

Premenná účinnosti	Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu (260 mg/m <sup>2</sup> )	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (175 mg/m <sup>2</sup> )	p-hodnota
<i>Miera odpovede [95 % IS] (%)</i>			
> liečba 1. línie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>

<i>* Medián času do progresie ochorenia [95 % IS] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>* Medián prežívania bez progresie ochorenia [95 % IS] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Prežívanie [95 % IS] (týždne)</i>			
> liečba 1. línie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

\*Tieto údaje sa zakladajú na správe z klinickej štúdie: CA012-0 dodatok datovaný ako finálny (23. marca 2005)

<sup>a</sup>Chi-kvadrát test

<sup>b</sup>Log-rank test

U dvestodvadsaťdeväť pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v randomizovanom, kontrolovanom klinickom skúšaní sa hodnotila bezpečnosť.

Neurotoxická paklitaxelu sa vyhodnotila prostredníctvom zlepšenia o jeden stupeň u pacientov, ktorí mali periférnu neuropatiu 3. stupňa, kedykoľvek v priebehu liečby. Prírodný priebeh periférnej neuropatie v rozlíšení základnej línie vzhľadom na kumulatívnu toxicitu nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu po > 6 cykloch liečby sa nehodnotil a ostáva neznámy.

### Adenokarcinóm pankreasu

Vykonala sa multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, otvorená klinická štúdia u 861 pacientov, ktorá porovnávala liečbu nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabínom voči monoterapii gemcitabínom ako liečba prvej línie u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu. Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu sa podávali pacientom (n = 431) ako intravenózne infúzie po dobu 30–40 minút v dávke 125 mg/m<sup>2</sup>, po ktorej nasledovala intravenózna infúzia gemcitabínu po dobu 30–40 minút v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>, obe podávané v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. V porovnávacom ramene sa podával pacientom (n = 430) gemcitabín v monoterapii v súlade s odporúčanými dávkami a režimom. Liečba sa podávala do času progresie ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. Zo 431 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí boli randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s gemcitabínom, bola väčšina (93 %) bielej rasy, 4 % boli čiernej rasy a 2 % boli Aziati. 16 % malo stav výkonnosti podľa Karnofského (*Karnofsky performance status*, KPS) 100; 42 % malo KPS 90; 35 % malo KPS 80; 7 % malo KPS 70; a < 1 % pacientov malo KPS pod 70. Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, periférnou arteriálnou chorobou a/alebo ochorením spojivového tkaniva a/alebo intersticiálnym ochorením pľúc v anamnéze boli vylúčení zo štúdie.

Medián trvania liečby pacientov v ramene s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabínom bol 3,9 mesiaca a v ramene s gemcitabínom to bolo 2,8 mesiaca. 32 % pacientov v ramene s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabínom podstúpilo 6 alebo viac mesiacov liečby v porovnaní s 15 % pacientov v ramene s gemcitabínom. Pre liečenú populáciu bol medián relatívnej intenzity dávky pre gemcitabín 75 % v ramene s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabínom a 85 % v ramene s gemcitabínom. Medián relatívnej intenzity dávky nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu bol 81 %. Vyšší medián kumulatívnej dávky gemcitabínu bol podaný v ramene s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / gemcitabínom (11 400 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní s ramenom s gemcitabínom (9 000 mg/m<sup>2</sup>).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera celkového prežívania (CP; *overall survival*, OS). Kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bolo prežitie bez progresie (PBP; *progression-free survival*, PFS) a celková miera odpovede (CMO; *overall response rate*, ORR), obidva sekundárne cieľové ukazovatele boli hodnotené nezávislým, centrálnym, zaslepeným rádiologickým vyšetrením s použitím kritérií REISST (verzia 1.0).

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z randomizovanej štúdie u pacientov s adenokarcinómom pankreasu („intent-to-treat“ populácia - so zámerom liečiť)**

	<b>Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu (125 mg/m<sup>2</sup>) / gemcitabín (n = 431)</b>	<b>Gemcitabín (n = 430)</b>
<b>Celkové prežívanie</b>		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového prežitia, v mesiacoch (95 % IS)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR <sub>A+G/G</sub> (95 % IS) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnota <sup>b</sup>	< 0,0001	
Miera prežitia % (95 % IS)		
v 1. roku	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
v 2. roku	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového prežitia (mesiace)	14,8	11,4
<b>Prežitie bez progresie</b>		
Smrť alebo progresia, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián prežitia bez progresie, v mesiacoch (95 % IS)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR <sub>A+G/G</sub> (95 % IS) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
p-hodnota <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Celková miera odpovede</b>		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % IS	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p <sub>A+G/pG</sub> (95 % IS)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chi-kvadrát test)	< 0,0001	

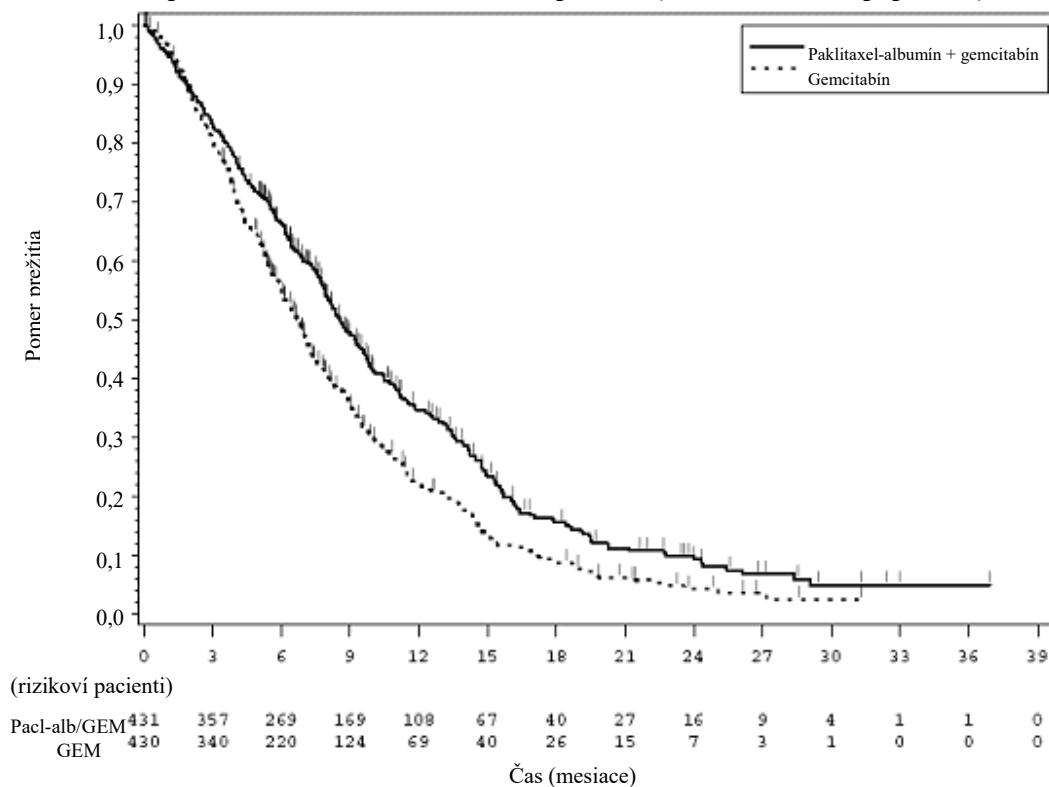
IS = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval), HR<sub>A+G/G</sub> = pomer rizika nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu + gemcitabínu / gemcitabínu, p<sub>A+G/pG</sub> = pomer miery odpovedí nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu + gemcitabínu / gemcitabínu

<sup>a</sup>stratifikovaný Coxov model proporčného rizika

<sup>b</sup>stratifikovaný log-rank test, stratifikovaný podľa geografických regiónov (Severná Amerika verzus ostatné), KPS (70 až 80 verzus 90 až 100) a prítomnosťou metastáz v pečeni (áno verzus nie).

Zaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní u pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, so zvýšením mediánu celkového prežitia o 1,8 mesiaca, 28 % celkového zníženia rizika úmrtia, 59 % miery zlepšenia v 1-ročnom prežívaní a 125 % miery zlepšenia v 2-ročnom prežívaní.

**Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka celkového prežitia („intent-to-treat“ populácia)**



Účinky liečby na OS boli vo väčšine vopred špecifikovaných podskupín priaznivejšie pre skupinu s nanočasticami ľudského sérového albumínu a paklitaxelu s gemcitabínom (vrátane pohlavia, KPS, geografického regiónu, primárneho miesta rakoviny pankreasu, rozsahu nádoru v čase diagnózy (stage), prítomnosti metastáz v pečeni, prítomnosti peritoneálnej karcinomatózy, uskutočnenia Whippleovej operácie, prítomnosti biliárneho stentu na začiatku liečby, prítomnosti metastáz v pľúcach a počtu miest metastáz). U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov v ramene s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabínom a v ramene s gemcitabínom bol pomer rizika prežívania 1,08 (95 % IS 0,653; 1,797). U pacientov s normálnymi hodnotami CA 19-9 na začiatku liečby bol pomer rizika prežívania 1,07 (95 % IS 0,692; 1,661).

K štatisticky významnému zlepšeniu v prežívaní bez progresie ochorenia došlo u pacientov liečených nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu a gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, a to zvýšením v mediáne prežívania bez progresie o 1,8 mesiaca.

### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Multicentrická, randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola vykonaná u 1 052 chemoterapiou neliečených pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIIb/IV. Štúdia porovnávala nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v kombinácii s karboplatinou voči paklitaxelu na báze rozpúšťadla v kombinácii s karboplatinou v prvej línii liečby u pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Viac ako 99 % pacientov malo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status výkonu 0 alebo 1. Pacienti s už existujúcou neuropatiou  $\geq 2$ . stupňa alebo s vážnym zdravotným rizikovým faktorom ktoréhokoľvek z hlavných orgánových systémov, boli vylúčení. Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu sa podávali pacientom (N = 521) ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v dňoch 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu bez akejkoľvek steroidovej premedikácie a bez profylaxie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov. Karboplatina sa podávala intravenózne len v deň 1 každého 21-dňového cyklu v dávke AUC = 6 mg•min/ml podávaná ihneď po skončení podávania nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu. Paklitaxel na báze rozpúšťadla sa podával

pacientom (N = 531) v dávke 200 mg/m<sup>2</sup> formou intravenózneho infúzie po dobu 3 hodín so štandardnou premedikáciou, po ktorej ihneď nasledovala karboplatina intravenóznym podávaním v dávke AUC = 6 mg•min/ml. Každý liek sa podával v 1. deň každého 21-dňového cyklu. V oboch liečebných ramenách štúdie sa podával až do progresie alebo rozvoja neprijateľnej toxicity. Pacienti dostávali medián 6 cyklov liečby v oboch ramenách štúdie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera reakcie definovaná ako percento pacientov, ktorí dosiahli cieľom potvrdzujúcu úplnú odpoveď alebo čiastočnú odpoveď na základe nezávislého, centrálného, zaslepeného rádiologického prieskumu použitím REISST (verzia 1.0). Pacienti v ramene s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatinou mali významne vyššiu mieru odpovede v porovnaní s pacientmi v kontrolnom ramene: 33 % v porovnaní s 25 %, p = 0,005 (tabuľka 10). V celkovej miere odpovede existuje významný rozdiel v ramene s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatinou v porovnaní s kontrolným ramenom u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc skvamózneho histologického typu (N = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), avšak tento rozdiel sa nepreniesol do rozdielu v PFS alebo OS. Nebol žiadny rozdiel v ORR v rámci liečebných ramien u pacientov s neskvamóznou histológiou (N = 602, 26 % vs 25 %, p = 0,808).

**Tabuľka 10: Celková miera odpovede v randomizovanej štúdii nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia).**

Parameter účinnosti	Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu (100 mg/m <sup>2</sup> /týždeň) + karboplatina (N = 521)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m <sup>2</sup> každé 3 týždne) + karboplatina (N = 531)
<b>Pomer celkovej odpovede (nezávislý prieskum)</b>		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % IS (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p <sub>A</sub> /p <sub>T</sub> (95,1 % IS)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-hodnota <sup>a</sup>	0,005	

IS = interval spoľahlivosti; HR<sub>A/T</sub> = pomer rizika nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatiny voči paklitaxelu na báze rozpúšťadla/karboplatiny; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = pomer miery odpovede nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatiny oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla / karboplatiny.

<sup>a</sup>P-hodnota je založená na chi-square teste.

Nezaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní bez progresie (podľa zaslepeného hodnotenia rádiológov) ani v celkovom prežívaní medzi oboma liečebnými ramenami. Non-inferiority analýza bola vykonaná pre PFS a OS, s vopred špecifikovaným non-inferiority okrajom vo výške 15 %. Kritérium non-inferiority spĺňalo obe PFS aj OS s hornou hranicou intervalu spoľahlivosti 95 % pre súvisiace pomery rizík ktoré boli menšie ako 1,176 (Tabuľka 11).

**Tabuľka 11: Non-inferiority analýzy na prežívanie bez progresie a celkové prežívanie v randomizovanej štúdii nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia).**

Parameter účinnosti	Nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu (100 mg/m <sup>2</sup> /týždeň) + karboplatina (N = 521)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m <sup>2</sup> každé 3 týždne) + karboplatina (N = 531)
---------------------	---	--

<b>Prežívanie bez progresie<sup>a</sup> (nezávislý prieskum)</b>		
Smrť alebo progresia, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95 % IS) (mesiace)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR <sub>AT</sub> (95 % IS)	0,949 (0,830; 1,086)	
<b>Celkové prežívanie</b>		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95 % IS) (mesiace)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR <sub>AT</sub> (95,1 % IS)	0,922 (0,797; 1,066)	

IS = interval spoľahlivosti; HR<sub>AT</sub> = pomer rizika nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatiny oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla / karboplatiny; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = pomer miery odpovede nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu / karboplatiny oproti paklitaxelu na báze rozpúšťadla / karboplatiny.

<sup>a</sup>Na EMA metodické úvahy pre PFS koncový bod, chýbajúce pozorovania alebo začatie následnej novej terapie neboli použité pre cenzúru.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť v pediatrickej populácii neboli doteraz stanovené (pozri časť 4.2).

Štúdia ABI-007-PST-001, multicentrická, nezaslepená, dávku zisťujúca štúdia fázy 1/2, zameraná na zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a predbežnej účinnosti nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu, podávaných raz za týždeň pediatrickým pacientom s recidivujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi, zahŕňala spolu 106 pacientov vo veku od  $\geq 6$  mesiacov do  $\leq 24$  rokov.

Do časti fázy 1 tejto štúdie bolo zaradených spolu 64 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov a bola stanovená maximálna tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenóznou infúziou v priebehu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Do časti fázy 2 bolo podľa Simonovho dvojestupňového dizajnu minimax zaradených spolu 42 pacientov vo veku od 6 mesiacov do 24 rokov s recidivujúcim alebo refraktérnym Ewingovým sarkómom, neuroblastómom alebo rabdomyosarkómom s cieľom vyhodnotiť protinádorovú aktivitu podľa celkovej miery odpovede (CMO). Z týchto 42 pacientov bol 1 pacient vo veku  $< 2$  roky, 27 pacientov bolo vo veku od  $\geq 2$  do  $< 12$  rokov, 12 pacientov bolo vo veku od  $\geq 12$  do  $< 18$  rokov a 2 dospelí pacienti boli vo veku od  $\geq 18$  do 24 rokov.

Priemerne pacienti užívali 2 cykly liečby s MTD. Spomedzi 41 pacientov spĺňajúcich podmienky pre hodnotenie účinnosti pri 1. štádiu 1 pacient v skupine s rabdomyosarkómom (N = 14) mal potvrdenú čiastočnú odpoveď, čo viedlo k CMO 7,1 % (95 % IS: 0,2; 33,9). Nebola pozorovaná žiadna potvrdená úplná odpoveď ani čiastočná odpoveď v skupine s Ewingovým sarkómom (N = 13) ani v skupine s neuroblastómom (N = 14). Žiadna skupina v rámci štúdie nepokračovala v 2. štádiu, pretože nebola splnená požiadavka definovaná protokolom  $\geq 2$  pacienti s potvrdenou odpoveďou.

Výsledný medián celkového prežitia vrátane 1-ročného obdobia ďalšieho sledovania bol 32,1 týždňov (95 % IS: 21,4; 72,9), 32,0 týždňov (95 % IS: 12, nestanovené) a 19,6 týždňov (95 % IS: 4, 25,7) v skupine s Ewingovým sarkómom, v skupine s neuroblastómom a v skupine s rabdomyosarkómom v príslušnom poradí.

Celkový profil bezpečnosti nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu u pediatrických pacientov bol v súlade so známym profilom bezpečnosti nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu u dospelých (pozri časť 4.8). Na základe týchto výsledkov sa dospelo k záveru, že nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu ako monoterapia neprejavujú významnú klinickú aktivitu ani prínos pre prežitie, čo si vyžaduje ďalší vývoj v pediatrickej populácii.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických štúdiách sa zistila farmakokinetika celkového podaného paklitaxelu po 30 a 180 minútových infúziách nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu pri hladinách dávok 80 až 375 mg/m<sup>2</sup>. Expozícia paklitaxelu (AUC) sa zvyšovala lineárne od 2 653 do 16 736 ng.hod/ml po podaní dávok od 80 do 300 mg/m<sup>2</sup>.

V štúdií s pacientmi s pokročilými solídnymi tumormi sa farmakokinetické parametre paklitaxelu po nanočasticiach zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu podávaných intravenózne v dávke 260 mg/m<sup>2</sup> počas 30 minút porovnávali s dávkami 175 mg/m<sup>2</sup> infúzie paklitaxelu na báze rozpúšťadla podávaného v priebehu 3 hodín. Na základe nekompartmentovej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že plazmatický klírens paklitaxelu s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu bol väčší (43 %) ako po infúzii paklitaxelu na báze rozpúšťadla a aj jeho distribučný objem bol vyšší (53 %). V terminálnom polčase neboli žiadne rozdiely.

V štúdií s opakovaným podávaním uskutočnenej na 12 pacientoch, ktorí dostávali nanočastice zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu intravenózne v dávke 260 mg/m<sup>2</sup>, bola intraindividuálna variabilita AUC 19 % (rozsah = 3,21 % – 37,70 %). Pri viacnásobných liečebných cykloch sa nepozoroval žiadny dôkaz kumulácie paklitaxelu.

### Distribúcia

Po podaní nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu pacientom so solídnymi tumormi je paklitaxel rovnomerne distribuovaný do krvných buniek a plazmy a je vo vysokej miere viazaný na plazmatické proteíny (94 %).

Množstvo proteínu, na ktorý sa viaže paklitaxel po podaní nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu bolo vyhodnotené ultrafiltráciou v rámci porovnávacjej štúdie pacienta. Frakcia voľného paklitaxelu bola významne vyššia pri nanočasticiach zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu (6,2 %) ako u paklitaxelu na báze rozpúšťadla (2,3 %). To malo za následok významne vyššiu expozíciu neviazaného paklitaxelu pri nanočasticiach zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v porovnaní s paklitaxelom na báze rozpúšťadla, hoci celková expozícia bola porovnateľná. Je to pravdepodobne z dôvodu nezachytenia paklitaxelu v micelách Cremophor EL, ako je to v prípade paklitaxelu na báze rozpúšťadla. Z publikácií v literatúre vyplýva, že *in vitro* štúdie väzbovosti na ľudské proteíny v sére (použitím paklitaxelu v koncentráciách v rozmedzí od 0,1 do 50 µg/ml) naznačujú, že prítomnosť cimetidínu, ranitidínu, dexametazónu ani difenhydramínu neovplyvnila väzbu paklitaxelu na proteíny.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je celkový distribučný objem približne 1 741 l; veľký distribučný objem naznačuje rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu a/alebo väzbu paklitaxelu v tkanivách.

### Biotransformácia a eliminácia

Z publikácií v literatúre vyplýva, že *in vitro* štúdie s mikrozómami z ľudskej pečene a rezmi tkaniva ukazujú, že paklitaxel sa metabolizuje primárne na 6 $\alpha$ -hydroxypaklitaxel a na dva menšie metabolity, 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6 $\alpha$ -3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Vznik týchto hydroxylovaných metabolitov je katalyzovaný prostredníctvom CYP2C8 v prípade 6 $\alpha$ -hydroxypaklitaxelu, CYP3A4 v prípade 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, a oboma typmi izoenzýmov CYP2C8 aj CYP3A4 v prípade 6 $\alpha$ -3'-*p*-dihydroxypaklitaxelu.

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka bola po 30 minútovej infúzii nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu v dávke 260 mg/m<sup>2</sup> priemerná hodnota kumulovaného vylučovania nezmeneného liečiva 4 % z celkovej podanej dávky, menej ako 1 % bolo vylúčené močom vo forme metabolitov 6 $\alpha$ -hydroxypaklitaxelu a 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, čo indikuje rozsiahly klírens mimo obličiek. Paklitaxel sa primárne eliminuje metabolizáciou v pečeni a vylučovaním žlčou.

V rozmedzí klinických dávok 80 až 300 mg/m<sup>2</sup> sa priemerný plazmatický klírens paklitaxelu pohybuje v rozmedzí od 13–30 l/h/m<sup>2</sup> a priemerný terminálny polčas sa pohybuje v rozmedzí od 13 do 27 hodín.

### Porucha funkcie pečene

Vplyv poškodenia pečene na populačnú farmakokinetiku nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu bol skúmaný u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi. Táto analýza zahŕňala pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 130), a už existujúcim miernym (n = 8), stredne závažným (n = 7) alebo závažným (n = 5) poškodením pečene (podľa kritérií *Organ Dysfunction Working Group* NIS). Výsledky ukazujú, že mierna porucha funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x ULN) nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientov so stredne závažným (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 3 x ULN) alebo závažným (celkový bilirubín > 3 až ≤ 5 x ULN) poškodením pečene dochádza k poklesu maximálnej miery eliminácie paklitaxelu o 22 % až 26 % a k zvýšeniu priemernej AUC paklitaxelu približne o 20 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Porucha funkcie pečene nemá žiadny vplyv na priemernú C<sub>max</sub> paklitaxelu. Okrem toho je eliminácia paklitaxelu nepriamo úmerná množstvu celkového bilirubínu a priamo úmerná množstvu sérového albumínu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model naznačuje, že neexistuje žiadna korelácia medzi funkciou pečene (stanovenou počiatočnou hladinou albumínu alebo hladinou celkového bilirubínu) a neutropéniou po úprave expozície nanočasticami zloženým z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu.

Farmakokinetické údaje nie sú k dispozícii pre pacientov s celkovým bilirubínom > 5 x ULN alebo pre pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu (pozri časť 4.2).

### Poškodenie obličiek

Farmakokinetická populačná analýza zahŕňala pacientov s normálnou funkciou obličiek (n = 65) a s už existujúcim miernym (n = 61), stredne závažným (n = 23) alebo závažným (n = 1) poškodením obličiek (podľa kritérií FDA 2010 – *draft FDA guidance criteria 2010*). Mierné až stredne ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 90 ml/min) nemá žiadny klinicky významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu paklitaxelu (AUC a C<sub>max</sub>). Farmakokinetické údaje sú nedostatočné pre pacientov so závažným poškodením obličiek a nie sú k dispozícii pre pacientov v terminálnom štúdiu ochorenia obličiek.

### Starší pacienti

Farmakokinetická populačná analýza nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu zahŕňala pacientov vo vekovom rozmedzí 24 až 85 rokov a ukazuje, že vek nemá významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu (AUC a C<sub>max</sub>) paklitaxelu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými solídnymi tumormi naznačuje, že pacienti vo veku ≥ 65 rokov môžu byť náchylnejší k rozvoju neutropénie počas prvého liečebného cyklu, hoci expozícia paklitaxelu v plazme nie je ovplyvnená vekom.

### Pediatričná populácia

Farmakokinetika paklitaxelu po 30-minútovom intravenóznom podávaní dávok 120 až 270 mg/m<sup>2</sup> sa zisťovala u 64 pacientov (2 až ≤ 18 rokov) v 1. fáze v štúdiu fázy 1/2 v prípade recidivujúcich alebo refraktérnych pediatrických solídnych tumorov. Po zvýšení dávky zo 120 na 270 mg/m<sup>2</sup> stredná hodnota AUC<sub>(0-inf)</sub> a C<sub>max</sub> paklitaxelu boli v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng\*<sup>hod.</sup>/ml a v rozsahu od 3 488 do 8 078 ng/ml v príslušnom poradí.

Maximálne hodnoty expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné v celom skúmanom rozsahu dávok, ale hodnoty celkovej expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné iba v rozmedzí od 120 do 240 mg/m<sup>2</sup>, pričom nižšia hodnota AUC<sub>∞</sub> normalizovaná pri dávke bola pri hladine 270 mg/m<sup>2</sup>. Pri MTD 240 mg/m<sup>2</sup> bol priemerný klírens 19,1 l/h a priemerný terminálny polčas bol 13,5 hodiny.

U detí a dospievajúcich pacientov sa expozícia paklitaxelu zvýšila pri vyšších dávkach a týždenné expozície lieku boli vyššie ako u dospelých pacientov.

#### Ostatné vnútorné faktory

Farmakokinetické populačné analýzy nanočastíc zložených z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu naznačujú, že pohlavie, rasa (ázijská vs. biela) a typ solidných nádorov nemajú klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu (AUC a C<sub>max</sub>) paklitaxelu. Pacienti s hmotnosťou 50 kg mali AUC paklitaxelu približne o 25 % nižší ako tí, ktorí vážili 75 kg. Klinický význam týchto zistení je neistý.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Karcinogénny potenciál paklitaxelu sa neskúmal. Na základe publikácií v literatúre je však paklitaxel potenciálne karcinogénnou a genotoxickou látkou pri klinických dávkach na základe jeho farmakodynamického mechanizmu účinku. Ukázalo sa, že paklitaxel je klastogenický *in vitro* (chromozómové aberácie v ľudských lymfocytoch) a *in vivo* (mikronukleárny test u myši). Ukázalo sa, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikronukleárny test u myši), no nevyvolával mutagenitu v Amesovom teste ani na ováriách čínskeho škrečka/hypoxantín-guanín fosforibozyltransferáza (CHO/HGPRT).

Paklitaxel pri nižších dávkach ako je terapeutická dávka pre ľudí sa spájal s nízkou plodnosťou pri podávaní samcom a samicami potkanov pred párením a počas párenia a fetálnou toxicitou u potkanov. Štúdie na zvieratách s nanočasticami zloženými z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu preukázali ireverzibilné toxické účinky na mužské reprodukčné orgány v dávkach zodpovedajúcich klinickému podaniu.

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylúčili do mlieka dojčiacich potkanov. Po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného paklitaxelu potkanom v 9. až 10. deň po pôrode boli koncentrácie rádioaktivity v mlieku vyššie ako v plazme a klesali paralelne s koncentraciami v plazme.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Albumín (ľudský) (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán).

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorené injekčné liekovky

2 roky

#### Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C v pôvodnom obale, ak je chránená pred svetlom.

#### Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak je chránená pred svetlom, a následne 4 hodiny pri 25 °C, ak nie je chránená pred svetlom.

Napriek tomu, z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda rekonštitúcie a naplnenia infúzných vakov nevyučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite po rekonštitúcii a naplnení infúzných vakov.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

#### Neotvorené injekčné liekovky

Injekčné liekovky uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Zmrazenie ani chladenie nemajú na stabilitu tohto lieku nežiaduce účinky. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

#### Rekonštituovaná disperzia

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

50 ml injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma), s vrchným uzáverom (hliník), obsahujúca 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu <a iné zaobchádzanie s liekom>**

#### Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní

Paklitaxel je cytotoxický liek proti rakovine, a tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách je pri manipulácii s liekom Naveruclif potrebné postupovať opatrne. Odporúča sa použitie rukavíc, ochranných okuliarov a ochranného oblečenia. Ak sa disperzia dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, okamžite ich dôkladne opláchnite vodou. Naveruclif majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s liekom Naveruclif.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie lieku Naveruclif podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

## Príprava a podávanie lieku

Naveruclif sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii každý mililiter disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

100 mg injekčná liekovka: Pomocou sterilnej striekačky pomaly vstreknite 20 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infúzny roztok do injekčnej liekovky s liekom Naveruclif minimálne počas 1 minúty.

Roztok sa má nasmerovať na vnútornú stenu injekčnej liekovky. Roztok sa nemá vstrekať priamo do prášku, pretože to spôsobí spenenie.

Po ukončení dolievania nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé častice riadne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly miešať a/alebo preklápať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne neresuspenduje. Musíte sa vyhnúť vytvoreniu peny. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, nechajte roztok stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

Rekonštituovaná disperzia má byť mliečna a homogénna bez viditeľných zrazenín. Môže dôjsť k drobnému usadeniu rekonštituovanej disperzie. Ak sú viditeľné zrazeniny alebo usadeniny, injekčnú liekovku treba znova jemne preklopiť, aby sa pred použitím zabezpečila úplná resuspensia.

Skontrolujte, či disperzia v injekčnej liekovke neobsahuje častice. Ak spozorujete častice, rekonštituovanú disperziu nepodávajte.

Je potrebné vypočítať presný objem celkovej dávky na 5 mg/ml disperzie, potrebný pre pacienta a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného lieku Naveruclif do prázdneho, sterilného intravenózneho vaku z PVC alebo iného materiálu.

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t.j. striekačky a infúzne vaky) na rekonštitúciu alebo podávanie lieku Naveruclif môže mať za následok tvorbu bielkovinových vlákien. Podávajte Naveruclif s použitím infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby ste sa vyhli podaniu týchto vlákien. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne a chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

Používanie filtrov s veľkosťou pórov menšou ako 15 µm môže mať za následok upchatie filtra.

Na prípravu ani na podávanie infúzií lieku Naveruclif nie je nutné použitie špecializovaných nádob alebo podávacích súprav s roztokmi bez obsahu di(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP).

Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁII**

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

**8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/23/1778/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁIE/PREDLŽENIA REGISTRÁIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
Ul. Lutomiarska 50,  
95-200, Pabianice, Poľsko

alebo

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Naveruclif 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu  
paklitaxel

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Albumín (ľudský) (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán).

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúznu disperziu

1 injekčná liekovka

100 mg/20 ml

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intravenózne použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nezamietajte s inými formami paklitaxelu.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Neotvorené injekčné liekovky:** Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/23/1778/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Naveruclif 5 mg/ml prášok na infúziu  
paklitaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Albumín (ľudský) (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na infúziu disperziu

1 injekčná liekovka

100 mg/20 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intravenózne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Nenahrádzajte inými formami paklitaxelu.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Neotvorené injekčné liekovky:** Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/23/1778/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Naveruclif 5 mg/ml prášok na infúziu disperziu paklitaxel

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Naveruclif a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Naveruclif
3. Ako používať Naveruclif
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Naveruclif
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Naveruclif a na čo sa používa**

##### **Čo je Naveruclif**

Naveruclif obsahuje účinnú látku paklitaxel pripojenú k ľudskému proteínu albumínu vo forme malých častíc známych ako nanočastice. Paklitaxel patrí do skupiny liekov nazývaných „taxány“ používaných na liečbu rakoviny.

- Paklitaxel je časť lieku, ktorá pôsobí na nádor, účinkuje tak, že zabraňuje rakovinovým bunkám deliť sa – to znamená, že ich týmto usmrť.
- Albumín je časť lieku, ktorá pomáha paklitaxelu rozpustiť sa v krvi a prejsť cez steny krvných ciev do nádoru. To znamená, že ďalšie chemické látky, ktoré môžu vyvolať vedľajšie účinky, ktoré môžu ohrozovať život, nie sú potrebné. Tieto vedľajšie účinky sa vyskytujú pri liečbe liekom Naveruclif v podstatne menšej miere.

##### **Na čo sa Naveruclif používa**

Naveruclif sa používa na liečbu nasledovných typov rakoviny:

##### **Rakovina prsníka**

- Rakovina prsníka, ktorá sa rozšírila do iných častí tela (nazýva sa „metastatická“ rakovina prsníka).
- Naveruclif sa používa na metastatickú rakovinu prsníka v prípade, keď bola vyskúšaná minimálne jedna iná liečba, ktorá bola neúspešná, a keď nie ste vhodný na liečbu obsahujúcu skupinu liekov nazývaných „antracyklíny“.
- U ľudí s metastatickou rakovinou prsníka, ktorí dostávali Naveruclif, keď iná liečba zlyhala, sa vyskytovalo s vyššou pravdepodobnosťou zmenšenie veľkosti nádoru a žili dlhšie ako ľudia, ktorí podstúpili alternatívnu liečbu.

##### **Rakovina pankreasu**

- Na metastatickú rakovinu pankreasu sa používa Naveruclif spolu s liekom, ktorý sa nazýva gemcitabín. Ľudia s metastatickou rakovinou pankreasu (rakovina podžalúdkovej žľazy, ktorá sa rozšírila do ďalších častí tela), ktorým sa v klinickom skúšaní podával Naveruclif s gemcitabínom, žili dlhšie ako ľudia, ktorým sa podával len gemcitabín.



## Rakovina pľúc

- Naveruclif sa tiež používa spolu s liekom, ktorý sa nazýva karboplatina na najčastejší typ rakoviny pľúc nazývaný „nemalobunkový karcinóm pľúc“.
- Naveruclif sa používa na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc, kedy by operácia alebo rádioterapia nebola vhodnou liečbou ochorenia.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Naveruclif

### Nepoužívajte Naveruclif

- ak ste alergický na paklitaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek lieku Naveruclif (uvedených v časti 6);
- ak dojčíte;
- ak máte nízky počet bielych krviniek (východiskový počet neutrofilov  $<1\ 500$  buniek/mm<sup>3</sup> – váš lekár vás na to upozorní).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Naveruclif, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru

- ak máte zníženú funkciu obličiek;
- ak máte závažné problémy s pečeňou;
- ak máte problémy so srdcom.

Oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto stavov, pokiaľ ste liečený liekom Naveruclif, váš lekár zváži možnosť ukončenia liečby alebo zníženia dávky:

- ak spozorujete akékoľvek nezvyčajné podliatiny, krvácanie alebo príznaky infekcií, ako je bolesť hrdla alebo horúčka;
- ak pociťujete zníženú citlivosť, pálenie, pocit štipania, citlivosť na dotyk alebo svalovú slabosť;
- ak pociťujete ťažkosti s dýchaním, ako sú dychová nedostatočnosť alebo suchý kašeľ.

### Deti a dospievajúci

Naveruclif je určený len pre dospelých a nesmie sa podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

### Iné lieky a Naveruclif

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To zahŕňa aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, vrátane rastlinných prípravkov. A to z toho dôvodu, že Naveruclif môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku lieku Naveruclif.

Buďte opatrný a pri používaní lieku Naveruclif spolu s ktorýmkoľvek z nasledujúcich liekov sa poraďte so svojím lekárom:

- lieky na liečbu infekcií (t.j. antibiotiká ako je erytromycín, rifampicín, atď.); opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárničky, ak si nie ste istý, či liek, ktorý užívate, je antibiotikum), vrátane liekov na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol)
- lieky používané na ustálenie vašej nálady, taktiež niekedy nazývané antidepresíva (napr. fluoxetín)
- lieky používané na liečbu záchvatov (epilepsia); (napr. karbamazepín, fenytoín)
- lieky používané na zníženie hladín tukov v krvi (napr. gemfibrozil)
- lieky používané na pálenie záhy alebo žalúdočné vredy (napr. cimetidín)
- lieky používané na liečbu HIV a AIDS (napr. ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- liek nazývaný klopidogrel používaný k prevencii krvných zrazenín.

### Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Paklitaxel môže spôsobovať závažné vrodené chyby, a preto ho tehotné ženy nesmú používať. Predtým, ako začnete užívať Naveruclif, vám lekár naordinuje vykonanie tehotenského testu.

Ženy v plodnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do 1 mesiaca po ukončení liečby liekom Naveruclif.

Pri používaní lieku Naveruclif nedojčíte, pretože nie je známe, či sa liečivo paklitaxel vylučuje do materského mlieka.

Pacientom mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a zabrániť splodeniu dieťaťa počas liečby a do šiestich mesiacov po liečbe, a pred liečbou by sa mali poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť nezvratnej neplodnosti spôsobenej liečbou liekom Naveruclif.

Poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektorí ľudia môžu po podaní lieku Naveruclif pociťovať únavu alebo závraty. Ak sa to stane vám, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte žiadne stroje alebo nástroje.

Ak dostávate ďalšie lieky ako súčasť vašej liečby, mali by ste sa poradiť s lekárom ohľadom vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

### **Naveruclif obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať Naveruclif**

Naveruclif vám podá lekár alebo zdravotná sestra do žily v intravenóznei infúzii. Dávka, ktorú dostanete, závisí od veľkosti vášho telesného povrchu a výsledkov krvných testov. Zvyčajná dávka pri rakovine prsníka je 260 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút. Zvyčajná dávka pri pokročilej rakovine pankreasu je 125 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút. Zvyčajná dávka pri nemalobunkovom karcinóme pľúc je 100 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút.

### **Ako často budete dostávať Naveruclif?**

Pri liečbe metastatickej rakoviny prsníka sa Naveruclif zvyčajne podáva raz za tri týždne (v 1. deň 21-dňového cyklu).

Pri liečbe pokročilej rakoviny pankreasu sa Naveruclif podáva v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového liečebného cyklu. Gemcitabín sa podáva ihneď po podaní lieku Naveruclif.

Pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc sa Naveruclif podáva jedenkrát každý týždeň (t.j. v dňoch 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu), karboplatina sa podáva jedenkrát za tri týždne (t.j. iba v 1. deň každého 21-dňového cyklu) ihneď potom, čo bola podaná dávka lieku Naveruclif.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Veľmi časté** vedľajšie účinky môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- strata vlasov (väčšina prípadov vypadávania vlasov sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania lieku Naveruclif. Pokiaľ dôjde k vypadávaniu vlasov, je u väčšiny pacientov výrazné (nad 50 %)),
- vyrážka,
- abnormálne zníženie počtu určitých typov bielych krviniek (neutrofilov, lymfocytov alebo leukocytov) v krvi,
- deficit červených krviniek,
- zníženie počtu krvných doštičiek v krvi,
- účinky na periférne nervy (bolesť, zníženie citlivosti, mravčenie alebo strata citu),
- bolesť v kĺbe alebo kĺboch,
- bolesť svalov,
- nevoľnosť, hnačka, zápcha, bolesť v ústach, strata chuti do jedla,
- vracanie,
- slabosť a únava, horúčka,
- dehydratácia, porucha chuti, úbytok telesnej hmotnosti,
- nízke hladiny draslíka v krvi,
- depresia, problémy so spánkom,
- bolesť hlavy,
- zimnica,
- ťažkosti s dýchaním,
- závrat,
- opuch slizníc a mäkkých tkanív,
- zvýšené hodnoty pečenej testov,
- bolesť v končatinách,
- kašeľ,
- bolesť brucha,
- krvácanie z nosa.

**Časté** vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- svrbenie, suchá koža, zmeny na nechtoch,
- infekcia, horúčka so znížením počtu určitého typu bielych krviniek (neutrofilov) v krvi, návaly horúčavy, kandidóza (kvasinková infekcia), závažná infekcia krvi, ktorá môže byť zapríčinená znížením počtu bielych krviniek,
- zníženie počtu všetkých typov krvných buniek,
- bolesť na hrudi alebo bolesť hrdla
- zlé trávenie, nepríjemné pocity v bruchu,
- upchaný nos,
- bolesť chrbta, bolesť kostí,
- zhoršená koordinácia svalov alebo ťažkosti s čítaním, zvýšené alebo znížené slzenie, vypadávanie očných rias,
- zmeny srdcovej frekvencie alebo rytmu, srdcové zlyhanie,
- znížený alebo zvýšený tlak krvi,
- sčervenanie alebo opuch v mieste vpichu ihly,
- úzkosť,
- infekcia v pľúcach,
- infekcia močového systému,
- obštrukcia (upchatie) čreva, zápal hrubého čreva, zápal žlčovodu,
- akútne zlyhanie obličiek,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi,
- vykašliavanie krvi,
- sucho v ústach, problémy s prehĺtaním,
- svalová slabosť,
- rozmazané videnie.

**Menej časté** vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zhoršenie funkcie obličiek, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšenie fosforu v krvi,
- oslabenie alebo strata reflexov, mimovoľné pohyby, bolesť pozdĺž nervov, mdloby, závrat v stoj, triaška, paralýza lícneho nervu,
- podráždenie očí, bolesť očí, sčervenanie očí, svrbenie očí, dvojité videnie, zhoršené videnie, alebo videnie zábleskov svetiel, rozmazané videnie zapríčinené opuchom sietnice (cystoidný edém makuly),
- bolesť v ušiach, zvonenie v ušiach,
- vykašliavanie hlienu, dýchavičnosť pri chôdzi alebo pri chôdzi po schodoch, výtok z nosa, alebo suchý nos, oslabené dychové ozvy, voda v pľúcach, strata hlasu, krvná zrazenina v pľúcach, sucho v hrdle,
- plynatosť, žalúdočné kŕče, bolestivé alebo zapálené ďasná, krvácanie z konečníka,
- bolestivé močenie, časté močenie, krv v moči, neschopnosť udržať moč,
- bolesť v nechtoch, neprijemné pocity v nechtoch, strata nechťov, žihľavka, bolesť pokožky, sčervenanie kože od slnka, zmena farby kože, zvýšené potenie, nočné potenie, biele škvrny na pokožke, vredy, opuch tváre,
- znížený obsah fosforu v krvi, zadržiavanie tekutín, nízka hladina albumínu v krvi, zvýšený smäd, znížený obsah vápnika v krvi, znížená hladina cukru v krvi, znížený obsah sodíka v krvi,
- bolesť a opuchy v nose, kožné infekcie, infekcie spôsobené zavedením katétra,
- podliatiny,
- bolesť v mieste nádoru, odumretie nádoru,
- znížený tlak krvi v stoj, studené ruky a nohy,
- ťažkosti pri chôdzi, opuch,
- alergická reakcia,
- znížená funkcia pečene, zväčšenie pečene,
- bolesť v prsníkoch,
- nepokoj,
- malé krvácania v koži z dôvodu krvných zrazenín,
- stav zahŕňajúci rozpad červených krviniek a akútne zlyhanie obličiek.

**Zriedkavé** vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:

- kožné reakcie na inú látku alebo zápal pľúc po ožarovaní,
- krvné zrazeniny,
- veľmi pomalý pulz, srdcový infarkt,
- únik liečiva mimo žily,
- porucha elektrického prevodového systému srdca (atrioventrikulárna blokáda).

**Veľmi zriedkavé** vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb:

- závažný zápal/vyrážka na koži a slizniciach (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

**Neznáme** (z dostupných údajov):

- stvrdnutie/zhrubnutie kože (sklerodermia).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Naveruclif**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Disperzia<sub>sa</sub> má byť použitá okamžite po prvej príprave. Ak ju nepoužijete okamžite, disperzia<sub>sa</sub> má uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 24 hodín v injekčnej liekovke a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaná disperzia<sub>v</sub> intravenóznom vaku sa môže uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 24 hodín chránená pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak je chránená pred svetlom, a potom 4 hodiny pri 25 °C, ak nie je chránená pred svetlom.

Za správnu likvidáciu nepoužitého lieku Naveruclif je zodpovedný váš lekár alebo lekárnik.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Naveruclif obsahuje

- Liečivo je paklitaxel. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín. Po rekonštitúcii každý ml disperzie<sub>obsahuje</sub> 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.
- Ďalšia zložka je albumín (ľudský) (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofán), pozri časť 2 „Naveruclif obsahuje sodík“.

### Ako vyzerá Naveruclif a obsah balenia

Naveruclif je biely až žltý prášok alebo solidifikovaný lyofilizát na infúziu disperziu. Naveruclif je dodávaný v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

#### Výrobca

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

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

### **Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Lekári alebo zdravotnícki pracovníci**

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### **Návod na použitie, manipuláciu a likvidáciu**

#### **Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní**

Paklitaxel je cytotoxický liek proti rakovine, a tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách je pri manipulácii s liekom Naveruclif potrebné postupovať opatrne. Majú sa používať rukavice, ochranné okuliare a ochranné oblečenie. Ak sa disperzia lieku Naveruclif dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa Naveruclif dostane do kontaktu so sliznicami, okamžite ich dôkladne opláchnite vodou. Naveruclif majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s liekom Naveruclif.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie lieku Naveruclif podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

#### **Príprava a podávanie lieku**

Naveruclif sa má podávať pod dozorom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok.

Naveruclif sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii každý ml disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín. Rekonštituovaná disperzia lieku Naveruclif sa podáva intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter.

Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstrekuje 20 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infúzny roztok do injekčnej liekovky s liekom Naveruclif minimálne počas 1 minúty.

Roztok sa má nasmerovať na vnútornú stenu injekčnej liekovky. Roztok sa nemá vstrekováť priamo do prášku, pretože to spôsobí spenenie.

Po ukončení dolievania nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé častice riadne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly miešať a/alebo preklápať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne neresuspenduje. Musí sa zabrániť tomu, aby sa nevytvorila pena. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, disperzia sa musí nechať stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

Rekonštituovaná disperzia má byť mliečna a homogénna bez viditeľných zrazenín. Môže dôjsť k drobnému usadeniu rekonštituovanej disperzie. Ak sú viditeľné zrazeniny alebo usadeniny, injekčnú liekovku treba znova jemne preklopiť, aby sa pred použitím zabezpečila úplná resuspenzia.

Skontrolujte, či disperzia v injekčnej liekovke neobsahuje častice. Ak spozorujete častice, rekonštituovanú disperziu nepodávajte.

Je potrebné vypočítať presný objem celkovej dávky na 5 mg/ml disperzie, potrebný pre pacienta a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného lieku Naveruclif do prázdneho, sterilného intravenózneho vaku z PVC alebo iného materiálu.

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t.j. striekačky a infúzne vaky) na rekonštitúciu alebo podávanie lieku Naveruclif môže mať za následok tvorbu bielkovinových vlákien. Podávajte Naveruclif s použitím infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby ste sa vyhli podaniu týchto vlákien. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne a chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

Používanie filtrov s veľkosťou pórov menšou ako 15 µm môže mať za následok upchatie filtra.

Na prípravu ani na podávanie infúzií lieku Naveruclif nie je nutné používať špecializované nádoby alebo súpravy na podávanie roztokov bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátov (DEHP).

Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznou linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

### **Stabilita**

Neotvorené injekčné liekovky lieku Naveruclif sú stabilné do dátumu označeného na obale, keď sa injekčná liekovka uchováva vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Zmrazenie ani chladenie nemajú na stabilitu tohto lieku nežiaduce účinky. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke**

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri 2 °C – 8 °C v pôvodnom obale a chránená pred svetlom.

### **Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku**

Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak je chránená pred svetlom, a potom 4 hodiny pri 25 °C, ak nie je chránená pred svetlom.

Napriek tomu, z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda rekonštitúcie a naplnenia infúzných vakov nevyučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie, by sa mal prípravok použiť okamžite po rekonštitúcii a naplnení infúzných vakov.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C.