

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eleber 60 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 40 mg kabazitaxelu.

Jedna injekčná liekovka s 1,5 ml (nominálny objem) koncentrátu obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Po počiatočnom zriedení s celým množstvom rozpúšťadla obsahuje jeden ml roztoku 10 mg kabazitaxelu.

Poznámka: Injekčná liekovka s koncentrátom Eleberu 60 mg/1,5 ml (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml) aj injekčná liekovka s rozpúšťadlom (plniaci objem: 5,67 ml), obsahujú nadbytočný objem na kompenzáciu straty roztoku počas prípravy. Tento nadbytočný objem zaručuje, že po zriedení **CELÝM** obsahom priloženého rozpúšťadla vznikne roztok obsahujúci 10 mg/ml kabazitaxelu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 1 560 mg polysorbátu 80 (E 433).

Jedna injekčná liekovka rozpúšťadla obsahuje 542,4 mg etanolu 100 %.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný až bledožltý viskózný roztok.

Rozpúšťadlo je číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eleber v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom je indikovaný na liečbu dospelým pacientom s metastatickým kastrocenne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečení režimom obsahujúcim docetaxel (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie Eleberu sa má obmedziť na jednotky špecializované na podávanie cytotoxických látok a má sa podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorovej chemoterapie. K dispozícii musia byť prostriedky a zariadenie na liečbu závažných hypersenzitívnych reakcií ako hypotenzia a bronchospazmus (pozri časť 4.4).

Premedikácia

Na zmiernenie rizika a závažnosti hypersenzitívnych reakcií sa musí vykonať minimálne 30 minút pred každým podaním Eleberu odporúčaný premedikačný režim s nasledujúcimi intravenóznymi liekmi:

- antihistaminikum (dexchlórpheniramin 5 mg alebo difenhydramín 25 mg alebo ich ekvivalenty).
- kortikosteroid (dexametazón 8 mg alebo jeho ekvivalent).
- H₂ antagonist (pozri časť 4.4).

Odporúča sa antiemetická profylaxia a podľa potreby sa môže podávať perorálne alebo intravenózne.

Počas liečby je nutné zabezpečiť primeranú hydratáciu pacienta, aby sa predišlo komplikáciám ako je renálne zlyhanie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Eleberu je 25 mg/m² podávaná v 1-hodinovej intravenózne infúzii každé 3 týždne v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 10 mg podávaným denne perorálne počas celého trvania liečby.

Úpravy dávky

Ak sa u pacienta vyskytnú nasledujúce nežiaduce účinky, dávka sa musí upraviť (stupnica podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0])):

Tabuľka 1 Odporúčané úpravy dávky kvôli nežiaducim účinkom u pacientov liečených kabazitaxelom

| Nežiaduce reakcie | Úprava dávky |
|--|---|
| Dlhodobá neutropénia stupňa ≥ 3 (dlhšie ako 1 týždeň) napriek primeranej liečbe vrátane G-CSF | Odložte liečbu pokiaľ počet neutrofilov nebude $> 1\,500$ buniek/mm ³ , potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ² . |
| Febrilná neutropénia alebo neutropenická infekcia | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší alebo nevylieči a pokiaľ počet neutrofilov nebude $> 1\,500$ buniek/mm ³ , potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ² . |
| Hnačka stupňa ≥ 3 alebo pretrvávajúca hnačka napriek primeranej liečbe vrátane náhrady tekutín a elektrolytov | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší alebo nevylieči, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ² . |
| Periférna neuropatia stupňa ≥ 2 | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ² . |

Ak sa u pacientov vyskytne akýkoľvek z týchto nežiaducich účinkov pri dávke 20 mg/m², je potrebné zvážiť ďalšiu redukciu dávky na 15 mg/m² alebo ukončenie liečby Eleberom. Údaje u pacientov s dávkou menšou ako 20 mg/m² sú obmedzené.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Kabazitaxel je extenzívne metabolizovaný v pečeni. Pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až $\leq 1,5$ -násobok hornej hranice normy (*Upper Limit of Normal*, ULN) alebo aspartátaminotransferáza (AST) $> 1,5$ -násobok ULN) sa má dávka kabazitaxelu znížiť na 20 mg/m². Kabazitaxel sa má podávať pacientom s miernou poruchou funkcie pečene s opatnosťou a za starostlivého sledovania bezpečnosti.

U pacientov so stredne závažnou poruchou pečene (celkový bilirubín $> 1,5$ až ≤ 3 -násobok ULN) bola maximálna tolerovaná dávka (*maximum tolerated dose*, MTD) 15 mg/m². U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, u ktorých sa predpokladá liečba kabazitaxelom, dávka nesmie presiahnuť 15 mg/m². Avšak k dispozícii sú iba obmedzené údaje o účinnosti tejto dávky.

Kabazitaxel sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 -násobok ULN) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Kabazitaxel sa vylučuje obličkami iba minimálne. U pacientov s poruchou funkcie obličiek bez

potreby hemodialýzy nie je nutná žiadna úprava dávky. Pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu ($CL_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) by podľa ich stavu a obmedzeného množstva dostupných údajov mali byť liečení s opatrnosťou a počas liečby pozorne sledovaní (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Pri používaní kabazitaxelu u starších pacientov sa neodporúčajú špecifické úpravy dávky (pozri tiež časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Súbežné užívanie iných liekov

Je potrebné zabrániť súbežnému používaniu liekov, ktoré sú silnými induktormi alebo silnými inhibítormi CYP3A. Ak je však potrebné pacientom podávať súbežne silný CYP3A inhibítor, musí sa zväziť 25 % zníženie dávky kabazitaxelu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pediatrická populácia

Použitie kabazitaxelu sa netýka pediatrickej populácie.

Bezpečnosť a účinnosť kabazitaxelu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Eleber je na intravenózne použitie.

Pokyny na prípravu a podanie lieku, pozri časť 6.6.

Nesmú sa používať PVC infúzne vaky ani polyuretánové infúzne súpravy.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na kabazitaxel, iné taxány alebo polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Počet neutrofilov menej ako $1\,500/\text{mm}^3$.
- Závažná porucha funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 -násobok ULN).
- Súbežná vakcinácia vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Pred začatím liečby infúznym roztokom kabazitaxelu musia byť všetci pacienti premedikovaní (pozri časť 4.2).

Pacienti musia byť pozorne sledovaní pre hypersenzitívne reakcie predovšetkým počas prvej a druhej infúzie. Hypersenzitívne reakcie sa môžu objaviť v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie kabazitaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky a zariadenia na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Môžu sa vyskytnúť závažné reakcie a môžu zahŕňať generalizovaný erytém/vyrážku, hypotenziu, bronchospazmus. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú okamžité ukončenie liečby kabazitaxelom a vhodnú liečbu. U pacientov s hypersenzitívnou reakciou, sa musí liečba Eleberom ukončiť (pozri časť 4.3).

Útlm kostnej drene

Môže sa vyskytnúť útlm kostnej drene prejavujúci sa ako neutropénia, anémia, trombocytopénia alebo pancytopénia (pozri nižšie časť 4.4 „Riziko neutropénie“ a „Anémia“).

Riziko neutropénie

Podľa pokynov Americkej spoločnosti pre klinickú onkológiu (*American Society of Clinical Oncology* (ASCO)) a/alebo aktuálnych inštitucionálnych pokynov môžu pacienti liečení kabazitaxelom dostávať profylakticky G-CSF na zníženie rizika alebo zvládnutie komplikácií spojených s neutropéniou

(dlhodobá neutropénia, febrilná neutropénia alebo neutropenická infekcia).

Primárna profylaxia G-CSF sa má zvážiť u pacientov s vysokorizikovými klinickými faktormi (vek vyšší ako 65 rokov, zlý zdravotný stav, predchádzajúce epizódy febrilnej neutropénie, extenzívna rádioterapia, nedostatočná výživa, alebo iné závažné komorbidity), ktoré ich predisponujú na zvýšený výskyt komplikácií dlhodobej neutropénie. Ukázalo sa, že používanie G-CSF znižuje výskyt a závažnosť neutropénie.

Neutropénia je najčastejším nežiaducim účinkom kabazitaxelu (pozri časť 4.8). Je nevyhnutné monitorovať kompletný krvný obraz každý týždeň počas prvého cyklu liečby a pred každým cyklom liečby, aby bolo v prípade potreby možné upraviť dávkovanie.

Ak sa pri správne nastavenej liečbe vyskytne febrilná neutropénia alebo dlhodobá neutropénia, dávku je potrebné znížiť (pozri časť 4.2).

Liečba sa môže u pacientov obnoviť, iba ak počet neutrofilov bude opäť $\geq 1500/\text{mm}^3$ (pozri časť 4.3).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Príznaky ako bolesť a citlivosť brucha, horúčka, pretrvávajúca zápcha, hnačka, s neutropéniou alebo bez neutropénie, môžu byť prvotnými prejavmi závažnej gastrointestinálnej toxicity a musia sa bezodkladne vyšetriť a príslušne liečiť. Môže byť potrebné liečbu kabazitaxelom odložiť alebo ukončiť.

Riziko nauzey, vracania, hnačky a dehydratácie

Ak dostane pacient po podaní kabazitaxelu hnačku, môže sa liečiť bežne používanými liekmi proti hnačke. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na rehydratáciu pacienta. Častejšie sa hnačka môže vyskytnúť u pacientov, ktorí absolvovali rádioterapiu v oblasti brucha a panvy. Dehydratácia sa častejšie vyskytuje u pacientov, ktorí sú starší ako 65 rokov. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na rehydratáciu pacientov a monitorovať a upravovať hladiny elektrolytov v sére, predovšetkým draslíka. Pri hnačke stupňa ≥ 3 môže byť potrebné odložiť liečbu alebo znížiť dávku (pozri časť 4.2). Ak pacienti trpia nauzeou alebo vracaním, môžu sa liečiť bežne používanými antiemetikami.

Riziko závažných gastrointestinálnych reakcií

U pacientov liečených kabazitaxelom bolo hlásené gastrointestinálne (GI) krvácanie a perforácia, ileus, kolitída, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Opatrnosť sa odporúča najmä pri liečbe pacientov s rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií: u pacientov s neutropéniou, u starších pacientov, u pacientov súčasne užívajúcich NSAID, s antiagregačnou alebo antikoagulačnou liečbou a u pacientov, ktorí majú v anamnéze rádioterapiu panvy alebo gastrointestinálne ochorenie ako je ulcerácia alebo GI krvácanie.

Periférna neuropatia

U pacientov liečených kabazitaxelom sa pozorovali prípady periférnej neuropatie, periférnej senzorickej neuropatie (napr. parestézia, dyzestézia) a periférnej motorickej neuropatie. Pacientov liečených kabazitaxelom je potrebné poučiť, aby informovali svojho lekára o výskyte príznakov neuropatie ako je bolesť, pálenie, brnenie, necitlivosť alebo slabosť pred pokračovaním liečby. Lekár musí posúdiť prítomnosť alebo zhoršenie neuropatie pred každou liečbou. Liečba sa musí odložiť, kým sa príznaky nezlepšia. Ak pretrváva periférna neuropatia stupňa ≥ 2 , musí sa dávka kabazitaxelu zredukovať z $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (pozri časť 4.2).

Anémia

U pacientov liečených kabazitaxelom sa pozorovala anémia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby kabazitaxelom sa musí skontrolovať hemoglobín a hematokrit a zistiť, či pacienti vykazujú prejavy a príznaky anémie alebo straty krvi. U pacientov s hemoglobínom $< 10 \text{ g}/\text{dl}$ sa odporúča opatrnosť a v prípade klinickej indikácie je potrebné urobiť vhodné opatrenia.

Riziko renálneho zlyhania

Prípady poruchy funkcie obličiek boli hlásené v súvislosti so sepsou, závažnou dehydratáciou spôsobenou hnačkou, vracaním a obštrukčnou uropatiou. Bolo pozorované zlyhanie obličiek, vrátane fatálnych prípadov. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na identifikáciu príčiny a intenzívne liečiť

pacientov, ak sa vyskytnú tieto nežiaduce účinky.

Počas liečby kabazitaxelom sa má zabezpečiť adekvátne hydratácia. Pacient musí byť poučený, aby ihneď oznámil výraznú zmenu v dennom objeme moču. Koncentráciu kreatinínu v sére je nutné zmerať na začiatku liečby, pri každom krvnom obraze a vždy, keď pacient oznámi zmenu v objeme moču. Liečbu kabazitaxelom je nutné ukončiť v prípade akéhokoľvek zhoršenia funkcie až zlyhania obličiek \geq stupeň 3 podľa CTCAE 4.0.

Respiračné poruchy

Boli hlásené prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy a intersticiálneho ochorenia pľúc, ktoré môžu byť spojené s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8).

Pokiaľ sa rozvinú nové alebo sa zhoršia súčasné pľúcne príznaky, pacienti musia byť starostlivo sledovaní, ihneď vyšetrení a vhodným spôsobom liečení. Odporúča sa prerušiť liečbu kabazitaxelom do tej doby, kým je k dispozícii diagnóza. Včasné použitie podporných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínosy obnovenia liečby kabazitaxelom sa musia starostlivo zhodnotiť.

Riziko srdcovej arytmie

Zaznamenali sa srdcové arytmie, najčastejšie tachykardia a atriálna fibrilácia (pozri časť 4.8).

Starší pacienti

Starší pacienti (\geq 65 rokov) majú zvýšenú pravdepodobnosť výskytu nežiaducich reakcií vrátane neutropénie a febrilnej neutropénie (pozri časť 4.8).

Pacienti s poškodením pečene

Liečba Eleberom je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $>$ 3-násobok ULN) (pozri časti 4.3 a 5.2). Dávka sa musí znížiť pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $>$ 1 až \leq 1,5-násobok ULN alebo AST $>$ 1,5-násobok ULN) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A inhibítorov, pretože môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5). Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silným CYP3A inhibítorom, musí sa zväziť dôsledné sledovanie toxicity a zníženie dávky kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A induktorov, pretože môžu znížiť plazmatické koncentrácie kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Antikoncepčné opatrenia

Muži majú počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby kabazitaxelom používať antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6).

Pomocné látky

Etanol

Rozpúšťadlo obsahuje etanol 96 % (13 % V/V) (alkohol), t. j. až 542,4 mg etanolu 100 % na dávku, čo zodpovedá 10 ml piva alebo 8 ml vína.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Polysorbát 80 (E 433)

Koncentrát obsahuje 1 560 mg polysorbátu 80, čo zodpovedá 1 040 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Polysorbáty môžu mať kardiovaskulárny účinok (hypotenzia/depresia myokardu).

Na minimalizáciu rizika kardiovaskulárnych účinkov zväzťe zníženie rýchlosti infúzie.

Potenciálny účinok polysorbátu na predĺženie QT intervalu a *torsades de pointes* sa musí zohľadniť pri súbežnom používaní s liekmi, ktoré predlžujú QT/QTc interval, alebo u pacientov s vrodeným syndrómom.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie ukázali, že kabazitaxel je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A (80 % až 90 %) (pozri časť 5.2).

Inhibítory CYP3A

Opakované podávanie ketokonazolu (400 mg raz denne), silného CYP3A inhibítora, viedlo k 20 % zníženiu klírensu kabazitaxelu zodpovedajúcemu 25 % nárastu AUC. Preto je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A inhibítorov (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycín, vorikonazol), keďže sa môže vyskytnúť zvýšenie plazmatických koncentrácií kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie aprepitantu, stredne silného CYP3A inhibítora, neovplyvnilo klírens kabazitaxelu.

Induktory CYP3A

Opakované podávanie rifampicínu (600 mg raz denne), silného CYP3A induktora, viedlo k 21 % zvýšeniu klírensu kabazitaxelu zodpovedajúcemu 17 % zníženiu AUC.

Preto je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A induktorov (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, rifabutín, rifapentín, fenobarbital), keďže sa môže vyskytnúť zníženie plazmatických koncentrácií kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.4). Pacienti taktiež nemajú užívať ľubovník bodkovaný.

OATP1B1

Kabazitaxel preukázal *in vitro* inhibíciu transportných proteínov, transportných polypeptidov organických aniónov OATP1B1. Riziko interakcie so substrátmi OATP1B1 (napr. statíny, valsartan, repaglinid) existuje najmä v priebehu trvania infúzie (1 hodina) a až do 20 minút po ukončení infúzie. Pred podaním substrátov OATP1B1 sa odporúča dodržať časový odstup 12 hodín pred podaním infúzie a najmenej 3 hodiny po ukončení infúzie.

Vakcinácie

Podávanie živých alebo atenuovaných vakcín u pacientov, ktorí sú imunokompromitovaní chemoterapiou, môže mať za následok závažné alebo fatálne infekcie. U pacientov dostávajúcich kabazitaxel je potrebné zabrániť očkovaniu živými atenuovanými vakcínami. Môžu sa podávať mŕtve alebo inaktivované vakcíny, avšak odpoveď na očkovanie môže byť v tomto prípade znížená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepčné opatrenia

Vzhľadom na riziko genotoxicity kabazitaxelu (pozri časť 5.3) majú muži počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby kabazitaxelom používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití kabazitaxelu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3) a že kabazitaxel prechádza cez placentárnu bariéru (pozri časť 5.3). Rovnako ako aj iné cytotoxické lieky, kabazitaxel môže poškodiť plod u exponovaných gravidných žien.

Kabazitaxel nie je indikovaný na použitie u žien.

Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat ukázali, že kabazitaxel a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je možné vylúčiť riziko u dojčených detí.

Fertilita

Štúdie na zvieratách ukázali, že kabazitaxel ovplyvňuje reprodukčný systém samcov potkanov a psov

bez akéhokoľvek funkčného účinku na fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak, ak sa vezme do úvahy farmakologická aktivita taxánov, ich genotoxický potenciál aneugenickým mechanizmom a účinkom niektorých zlúčenín z tejto triedy na fertilitu v štúdiách na zvieratách, nie je možné vylúčiť účinok na fertilitu mužov u ľudí.

Mužov treba poučiť, aby pred liečbou vyhľadali poradenstvo o konzervácii spermií.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kabazitaxel má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobovať únavu a závraty. Pacientov treba poučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak pocítia počas liečby tieto nežiaduce účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kabazitaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom bola hodnotená v 3 randomizovaných, otvorených, kontrolovaných štúdiách (TROPIC, PROSELICA a CARD), celkovo u 1 092 pacientov s metastatickým kastrochémne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli liečení dávkou 25 mg/m² kabazitaxelu raz za 3 týždne. Pacienti dostávali kabazitaxel v priemere 6 až 7 cyklov.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií vyplývajúca zo súhrnnej analýzy týchto 3 klinických skúšaní je uvedená nižšie a v tabuľke.

Najčastejšie nežiaduce účinky vo všetkých stupňoch boli anémia (99,0 %), leukopénia (93,0 %), neutropénia (87,9 %), trombocytopénia (41,1 %), hnačka (42,1 %), únava (25,0 %) a asténia (15,4 %). Najčastejšie nežiaduce účinky stupňa ≥ 3 vyskytujúce sa u najmenej 5 % pacientov boli neutropénia (73,1 %), leukopénia (59,5 %), anémia (12,0 %), febrilná neutropénia (8,0 %) a hnačka (4,7 %).

Liečba bola kvôli nežiaducim účinkom ukončená u pacientov dostávajúcich kabazitaxel s podobnou frekvenciou naprieč 3 štúdiami (18,3 % v štúdiu TROPIC, 19,5 % v štúdiu PROSELICA a 19,8 % v štúdiu CARD). Najčastejším nežiaducim účinkom ($> 1\%$), ktorý viedol k ukončeniu liečby kabazitaxelom, boli hematúria, únava a neutropénia.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Nežiaduce účinky rozdelené do tried podľa orgánových systémov MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu sú uvedené v tabuľke 2. V rámci každej skupiny s rovnakou frekvenciou sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Intenzita nežiaducich účinkov je odstupňovaná podľa CTCAE 4.0 (stupeň $\geq 3 = G \geq 3$). Frekvencie výskytu sú určené podľa všetkých stupňov a 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).

Tabuľka 2 Hlásené nežiaduce účinky a hematologické abnormality pri kabazitaxeli v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom zo súhrnnej analýzy (n = 1 092)

| Trieda orgánového systému | Nežiaduci účinok | Všetky stupne n (%) | | | Stupeň ≥ 3 n (%) |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------|-----------|-------------|-----------------------|
| | | Veľmi časté | Časté | Menej časté | |
| Infekcie a nákazy | Neutropenická infekcia/sepsa* | | 48 (4,4) | | 42 (3,8) |
| | Septický šok | | | 10 (0,9) | 10 (0,9) |
| | Sepsa | | 13 (1,2) | | 13 (1,2) |
| | Celulitída | | | 8 (0,7) | 3 (0,3) |
| | Infekcie močových ciest | | 103 (9,4) | | 19 (1,7) |
| | Chrípka | | 22 (2,0) | | 0 |

| | | | | | |
|---|----------------------------------|--------------|----------|---------|------------|
| | Cystitída | | 22 (2,0) | | 2 (0,2) |
| | Infekcie horných dýchacích ciest | | 23 (2,1) | | 0 |
| | Pásový opar | | 14 (1,3) | | 0 |
| | Kandidóza | | 11 (1,0) | | 1 (< 0,1) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Neutropénia ^{a*} | 950 (87,9) | | | 790 (73,1) |
| | Anémia ^a | 1 073 (99,0) | | | 130 (12,0) |
| | Leukopénia ^a | 1 008 (93,0) | | | 645 (59,5) |
| | Trombocytopénia ^a | 478 (44,1) | | | 44 (4,1) |
| | Febrilná neutropénia | | 87 (8,0) | | 87 (8,0) |
| Poruchy imunitného systému | Hypersenzitívitá | | | 7 (0,6) | 0 |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Znížená chuť do jedla | 192 (17,6) | | | 11 (1,0) |
| | Dehydratácia | | 27 (2,5) | | 11 (1,0) |
| | Hyperglykémia | | 11 (1,0) | | 7 (0,6) |
| | Hypokaliémia | | | 8 (0,7) | 2 (0,2) |
| Psychiatrické poruchy | Nespavosť | | 45 (4,1) | | 0 |
| | Úzkosť | | 13 (1,2) | | 0 |
| | Stav zmätenosti | | 12 (1,1) | | 2 (0,2) |
| Poruchy nervového systému | Dysgeúzia | | 64 (5,9) | | 0 |
| | Porucha chuti | | 56 (5,1) | | 0 |
| | Periférna neuropatia | | 40 (3,7) | | 2 (0,2) |
| | Periférna senzorická neuropatia | | 89 (8,2) | | 6 (0,5) |
| | Polyneuropatia | | | 9 (0,8) | 2 (0,2) |
| | Parestézia | | 46 (4,2) | | 0 |
| | Hypestézia | | 18 (1,6) | | 1 (< 0,1) |
| | Závrat | | 63 (5,8) | | 0 |
| | Bolesť hlavy | | 56 (5,1) | | 1 (< 0,1) |
| | Letargia | | 15 (1,4) | | 1 (< 0,1) |
| | Ischias | | | 9 (0,8) | 1 (< 0,1) |
| Poruchy oka | Konjunktivitída | | 11 (1,0) | | 0 |
| | Zvýšená lakrimácia | | 22 (2,0) | | 0 |
| Poruchy ucha a labyrintu | Tinitus | | | 7 (0,6) | 0 |
| | Vertigo | | 15 (1,4) | | 1 (< 0,1) |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti* | Atriálna fibrilácia | | 14 (1,3) | | 5 (0,5) |
| | Tachykardia | | 11 (1,0) | | 1 (< 0,1) |
| Poruchy ciev | Hypotenzia | | 38 (3,5) | | 5 (0,5) |
| | Hlboká žilová trombóza | | 12 (1,1) | | 9 (0,8) |
| | Hypertenzia | | 29 (2,7) | | 12 (1,1) |
| | Ortostatická hypotenzia | | | 6 (0,5) | 1 (< 0,1) |
| | Návaly tepla | | 23 (2,1) | | 1 (< 0,1) |
| | Sčervenanie kože | | | 9 (0,8) | 0 |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Dyspnoe | | 97 (8,9) | | 9 (0,8) |
| | Kašeľ | | 79 (7,2) | | |
| | Orofaryngálna bolesť | | 26 (2,4) | | 1 (< 0,1) |
| | Pneumónia | | 26 (2,4) | | 16 (1,5) |
| | Plúcna embólia | | 30 (2,7) | | 23 (2,1) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka | 460 (42,1) | | | 51 (4,7) |
| | Nauzea | 347 (31,8) | | | 14 (1,3) |
| | Vracanie | 207 (19,0) | | | 14 (1,3) |
| | Zápcha | 202 (18,5) | | | 8(0,7) |

| | | | | | |
|--|--------------------------------------|------------|-----------|----------|-----------|
| | Bolesť brucha | | 105 (9,6) | | 15 (1,4) |
| | Dyspepsia | | 53 (4,9) | | 0 |
| | Bolesť brucha v hornej časti | | 46 (4,2) | | 1 (< 0,1) |
| | Hemoroidy | | 22 (2,0) | | 0 |
| | Gastroezofágový reflux | | 26 (2,4) | | 1 (< 0,1) |
| | Krvácanie z konečníka | | 14 (1,3) | | 4 (0,4) |
| | Sucho v ústach | | 19 (1,7) | | 2 (0,2) |
| | Abdominálna distenzia | | 14 (1,3) | | 1 (< 0,1) |
| | Stomatitída | | 46 (4,2) | | 2 (0,2) |
| | Ileus* | | | 7 (0,6) | 5 (0,5) |
| | Gastritída | | | 10 (0,9) | 0 |
| | Kolitída* | | | 10 (0,9) | 5 (0,5) |
| | Gastrointestinálna perforácia | | | 3 (0,3) | 1 (< 0,1) |
| | Gastrointestinálna hemorágia | | | 2 (0,2) | 1 (< 0,1) |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Alopécia | | 80 (7,3) | | 0 |
| | Suchá koža | | 23 (2,1) | | 0 |
| | Erytém | | | 8 (0,7) | 0 |
| | Poruchy nechtov | | 18 (1,6) | | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Bolesť chrbta | 166 (15,2) | | | 24 (2,2) |
| | Artralgia | | 88 (8,1) | | 9 (0,8) |
| | Bolesť v končatinách | | 76 (7,0) | | 9 (0,8) |
| | Svalové kŕče | | 51 (4,7) | | 0 |
| | Myalgia | | 40 (3,7) | | 2 (0,2) |
| | Muskuloskeletálna bolesť na hrudníku | | 34 (3,1) | | 3 (0,3) |
| | Svalová slabosť | | 31 (2,8) | | 1 (0,2) |
| | Bolesť v boku | | 17 (1,6) | | 5 (0,5) |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Akútne zlyhanie obličiek | | 21 (1,9) | | 14 (1,3) |
| | Zlyhanie obličiek | | | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| | Dyzúria | | 52 (4,8) | | 0 |
| | Obličková kolika | | 14 (1,3) | | 2 (0,2) |
| | Hematúria | 205 (18,8) | | | 33 (3,0) |
| | Polakizúria | | 26 (2,4) | | 2 (0,2) |
| | Hydronefróza | | 25 (2,3) | | 13 (1,2) |
| | Retencia moču | | 36 (3,3) | | 4 (0,4) |
| | Inkontinencia moču | | 22 (2,0) | | 0 |
| | Obštrukcia močovodov | | | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Bolesť panvy | | 20 (1,8) | | 5 (0,5) |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Únava | 333 (30,5) | | | 42 (3,8) |
| | Asténia | 227 (20,8) | | | 32 (2,9) |
| | Pyrexia | | 90 (8,2) | | 5 (0,5) |
| | Periférny edém | | 96 (8,8) | | 2 (0,2) |
| | Zápal slizníc | | 23 (2,1) | | 1 (< 0,1) |
| | Bolesť | | 36 (3,3) | | 7 (0,6) |
| | Bolesť na hrudníku | | 11 (1,0) | | 2 (0,2) |
| | Edém | | | 8 (0,7) | 1 (< 0,1) |

| | | | | | |
|----------------------------------|--|--|----------|---------|-----------|
| | Zimnica | | 12 (1,1) | | 0 |
| | Malátnosť | | 21 (1,9) | | 0 |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Úbytok hmotnosti | | 81 (7,4) | | 0 |
| | Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy | | 13 (1,2) | | 1 (< 0,1) |
| | Zvýšená hladina transamináz | | | 7 (0,6) | 1 (< 0,1) |

^a Na základe laboratórných hodnôt.

* Podrobnejšie informácie v časti nižšie.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Neutropénia a pridružené klinické udalosti

Ukázalo sa, že užívanie G-CSF limituje výskyt a závažnosť neutropénie (pozri časti 4.2 a 4.4). Na základe laboratórných údajov sa výskyt neutropénie stupňa ≥ 3 pohyboval v závislosti od použitia G-CSF od 44,7 % do 76,7 %, pričom najnižší výskyt bol hlásený pri použití profylaxie G-CSF. Podobne sa výskyt febrilnej neutropénie stupňa ≥ 3 pohyboval od 3,2 % do 8,6 %. Neutropenicke komplikácie (vrátane febrilnej neutropénie, neutropenickej infekcie/sepsy a neutropenickej kolitídy), ktoré v niektorých prípadoch viedli k fatálnemu koncu, boli hlásené u 4,0 % pacientov, keď sa použila primárna profylaxia G-CSF a inak u 12,8 % pacientov.

Poruchy srdca a arytmie

V súhrnnej analýze boli udalosti spojené so srdcom hlásené u 5,5 % pacientov, z ktorých 1,1 % malo srdcové arytmie stupňa ≥ 3 . Výskyt tachykardie s kabazitaxelom bol 1,0 %, u menej ako 0,1 % bol stupeň ≥ 3 . Výskyt atriálnej fibrilácie bol 1,3 %. Udalosti srdcového zlyhania boli hlásené u 2 pacientov (0,2 %), jeden z nich zomrel. Fatálna ventrikulárna fibrilácia bola zaznamenaná u 1 pacienta (0,3 %) a zástava srdca u 3 pacientov (0,5 %). Žiadna nebola skúšajúcim posúdená ako súvisiaca s liekom.

Haematúria

Frekvencia výskytu hematúrie všetkých stupňov závažnosti bola v súhrnnej analýze 18,8 % pri dávke 25 mg/m² (pozri časť 5.1).Zavádzajúce príčiny, ak sú zdokumentované, ako napr. progresia ochorenia, inštrumentácia, infekcia alebo liečba antikoagulanciami/NSAID/kyselinou acetylsalicylovou, boli identifikované v takmer polovici prípadov.

Ďalšie laboratórne abnormality

V súhrnnej analýze na základe laboratórných abnormalít bol výskyt anémie stupňa ≥ 3 12,0 %, zvýšených hladín AST 1,3 %, ALT 1,0 % a bilirubínu 0,5 %.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Bola hlásená kolitída (vrátane enterokolitídy a neutropenickej enterokolitídy) a gastritída. Ďalej bolo zaznamenané gastrointestinálne krvácanie, gastrointestinálna perforácia a ileus (intestinálna obštrukcia) (pozri časť 4.4).

Respiračné poruchy

Prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy a intersticiálneho ochorenia pľúc, niekedy fatálne, boli hlásené s neznámou frekvenciou výskytu (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov) (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej často bola hlásená cystitída, vrátane hemoragickej cystitídy, spôsobená recall fenoménom po liečbe ožarovaním.

Pediatrická populácia

Pozri časť 4.2.

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Z 1 092 pacientov, ktorí boli v štúdiách karcinómu prostaty liečení kabazitaxelom 25 mg/m², bolo 755 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a z nich 238 starších ako 75 rokov. Nasledujúce nehematologické nežiaduce reakcie boli hlásené v pomere $\geq 5\%$ vyššom u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s mladšími pacientmi: únava (33,5 % oproti 23,7 %), asténia (23,7 % oproti 14,2 %), zápcha (20,4 % oproti 14,2 %) a dyspnoe (10,3 % oproti 5,6 %) v uvedenom poradí. Výskyt neutropénie (90,9 % oproti 81,2 %) a trombocytopenie (48,8 % oproti 36,1 %) bol taktiež vyšší o 5 % u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s mladšími pacientmi. Neutropénia ≥ 3 stupňa a febrilná neutropénia boli hlásené s najvyššou mierou rozdielov medzi obidvomi vekovými skupinami (o 14 % a 4 % v uvedenom poradí vyššie u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi < 65 rokov) (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

Nie je známe žiadne antidotum pre kabazitaxel. Predpokladané komplikácie z predávkovania sú exacerbácia nežiaducich účinkov ako útlm kostnej drene a gastrointestinálne poruchy.

V prípade predávkovania musí pacient zostať na špecializovanom pracovisku a byť pozorne monitorovaný. Ihneď po zistení, že došlo k predávkovaniu, musí pacient dostávať terapeutické dávky G-CSF. Podľa okolností treba začať ďalšie vhodné symptomatické opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, taxány, ATC kód: L01CD04.

Mechanizmus účinku

Kabazitaxel je antineoplastická látka, ktorá narušuje v bunkách mikrotubulárnu sieť. Kabazitaxel sa viaže na tubulín a podporuje zabudovanie tubulínu do mikrotubulov a zároveň inhibuje ich depolymerizáciu. Toto vedie k stabilizácii mikrotubulov a výsledkom je inhibícia mitotických a medzifázových bunkových funkcií.

Farmakodynamické účinky

Kabazitaxel preukázal široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým ľudským nádorovým transplantátom u myší. Kabazitaxel je aktívny v nádoroch senzitívnych na docetaxel. Navyše kabazitaxel preukázal aktivitu v tumorových modeloch nesenzitívnych na chemoterapiu vrátane docetaxelu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť kabazitaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom boli vyhodnotené v randomizovanej, otvorenej, medzinárodnej, multicentrickej štúdiu fázy III (štúdia EFC6193) u pacientov s metastatickým kastrocárnym rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečení režimom obsahujúcim docetaxel.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v štúdiu bolo celkové prežívanie (*Overall Survival*, OS).

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali čas prežívania bez progresie [*Progression Free Survival*,

PFS, (definovaný ako čas od randomizácie do progresie tumoru, progresie prostatického špecifického antigénu (*Prostatic Specific Antigen*, PSA), progresie bolesti alebo do úmrtia z rôznych príčin, podľa toho, čo sa objavilo skôr], mieru odpovede nádoru (Tumour Response Rate) podľa kritérií hodnotenia odpovede solidných tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), progresiu PSA (definovaná ako ≥ 25 % nárast u PSA bez odpovede alebo > 50 % u PSA s odpoveďou), PSA odpoveď (pokles hladiny PSA v sére aspoň o 50 %), progresiu bolesti [vyhodnotenú podľa škály intenzity prítomnej bolesti (*Present Pain Intensity*, PPI) z McGill-Melzackovho dotazníka bolesti a podľa analgetického skóre (*Analgesic Score*, AS)] a odpoveď bolesti (definovaná ako viac ako 2 bodový pokles východiskovej hodnoty mediánu PPI bez súčasného zvýšenia v AS, alebo pokles ≥ 50 % v užívaní analgetík v porovnaní s priemernou východiskovou hodnotou AS bez súčasného zvýšenia bolesti).

Celkovo bolo randomizovaných 755 pacientov dostávajúcich buď intravenózne kabazitaxel 25 mg/m² každé 3 týždne v maximálne 10 cykloch s prednizónom alebo s prednizolónom 10 mg denne perorálne (n = 378), alebo dostávajúcich intravenózne mitoxantrón 12 mg/m² každé 3 týždne v maximálne 10 cykloch s prednizónom alebo s prednizolónom 10 mg denne perorálne (n = 377).

Do štúdie boli zaradení pacienti starší ako 18 rokov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty buď merateľným prostredníctvom kritérií RECIST alebo nemerateľným typom so zvýšenými hladinami PSA alebo vznikom nových lézií a výkonnostným stavom 0 až 2 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Pacienti museli mať hladinu neutrofilov $> 1\,500/\text{mm}^3$, krvných doštičiek $> 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobínu > 10 g/dl, kreatinínu $< 1,5$ -násobok ULN, celkového bilirubínu < 1 -násobok ULN, AST a ALT $< 1,5$ -násobok ULN.

Pacienti s osobnou anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca alebo infarktu myokardu počas posledných 6 mesiacov alebo pacienti s nekontrolovanou srdcovou arytmiou, anginou pectoris, a/alebo hypertenziou neboli zaradení do štúdie.

Demografické charakteristiky vrátane veku, rasy a výkonnostného stavu ECOG (0 až 2), boli vyvážené medzi obidvomi liečebnými ramenami štúdie. V skupine s kabazitaxelom bol priemerný vek 68 rokov (od 42 do 92) a rasové zastúpenie bolo 83,9 % belochov, 6,9 % aziatov, 5,3 % černochoch a 4 % iných.

V skupine s kabazitaxelom bol medián počtu cyklov 6 a v skupine s mitoxantrónom 4. Počet pacientov, ktorí dokončili liečbu v rámci štúdie (10 cyklov) bol 29,4 % v skupine s kabazitaxelom a 13,5 % v porovnávej skupine.

Celkové prežívanie bolo štatisticky významne dlhšie pri kabazitaxele (15,1 mesiaca) v porovnaní s mitoxantrónom (12,7 mesiaca), s 30 % znížením rizika smrti v porovnaní s mitoxantrónom (pozri tabuľku 3 a graf 1).

Podskupina 59 pacientov dostávala predtým kumulatívnu dávku docetaxelu < 225 mg/m² (29 pacientov v ramene s kabazitaxelom, 30 pacientov v ramene s mitoxantrónom). V tejto skupine pacientov nebol žiadny významný rozdiel v celkovom prežívaní pacientov (HR (95 % CI) 0,96 (0,49 – 1,86)).

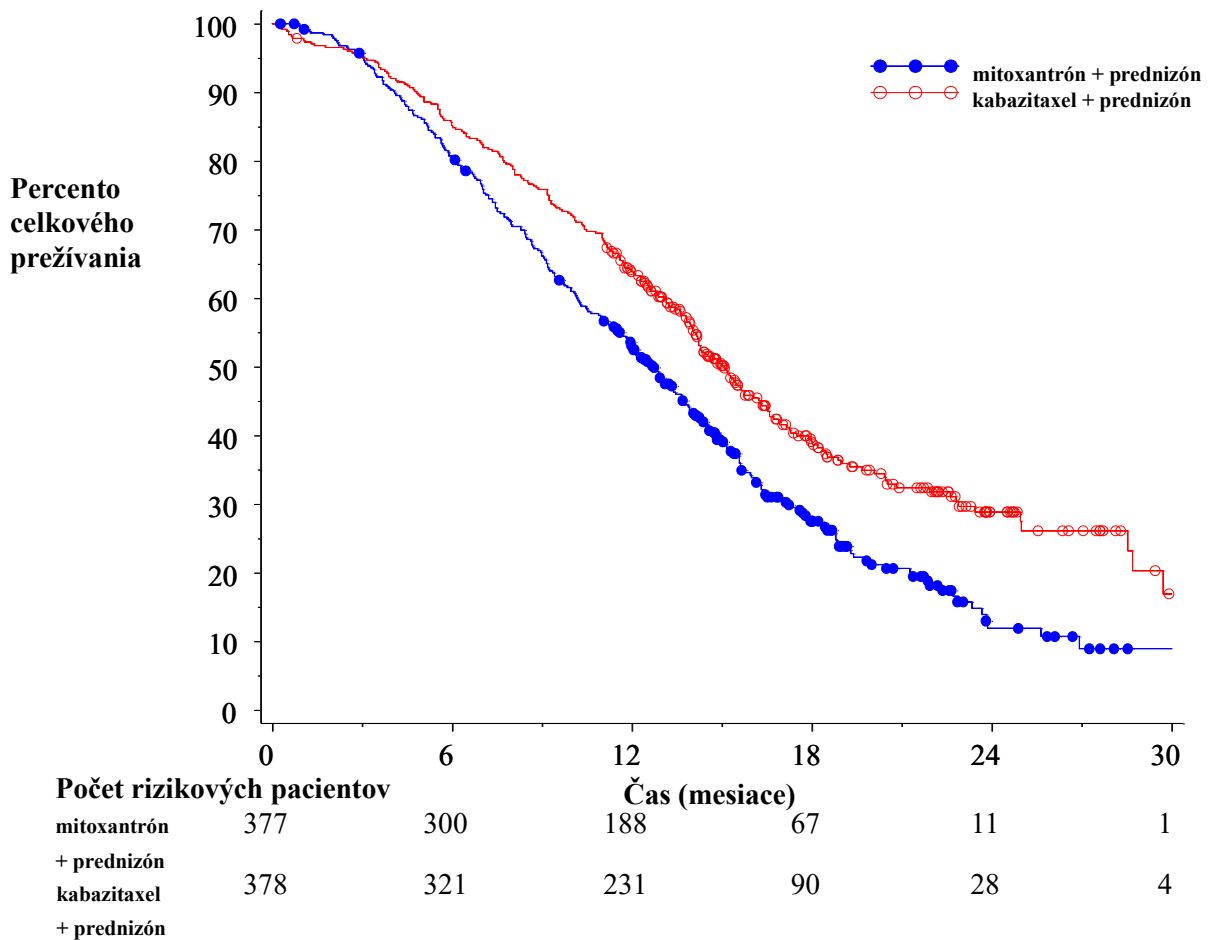
Tabuľka 3 Účinnosť kabazitaxelu v štúdií EFC6193 v liečbe pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty

| | kabazitaxel + prednizón n = 378 | mitoxantrón + prednizón n = 377 |
|---|--|--|
| Celkový čas prežvania | | |
| Počet úmrtí (%) | 234 (61,9 %) | 279 (74 %) |
| Medián prežvania (mesiace) (95 % CI) | 15,1 (14,1 – 16,3) | 12,7 (11,6 – 13,7) |
| Miera rizika (<i>Hazard ratio</i> , HR) ¹ (95 % CI) | 0,70 (0,59 – 0,83) | |

| | |
|-----------|----------|
| p-hodnota | < 0,0001 |
|-----------|----------|

¹ HR hodnota vypočítaná podľa Coxovho modelu; hodnota HR menšia ako 1 je v prospech kabazitaxelu.

Graf 1: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (EFC6193)



V skupine s kabazitaxelom bolo zlepšenie prežívania bez progresie v porovnaní so skupinou s mitoxantrónom, 2,8 (2,4 – 3,0) mesiaca oproti 1,4 (1,4 – 1,7) mesiaca v uvedenom poradí, HR (95 % CI) 0,74 (0,64 – 0,86), $p < 0,0001$.

U pacientov v ramene s kabazitaxelom bola štatisticky významne vyššia miera odpovede tumoru, a to 14,4 % (95 % CI: 9,6 – 19,3) v porovnaní so 4,4 % (95 % CI: 1,6 – 7,2) u pacientov v ramene s mitoxantrónom, $p = 0,0005$.

Sekundárne koncové ukazovatele PSA boli pozitívne v ramene s kabazitaxelom. Medián progresie PSA bol 6,4 mesiaca (95 % CI: 5,1 – 7,3) u pacientov v ramene s kabazitaxelom, v porovnaní s 3,1 mesiaca (95 % CI: 2,2 – 4,4) v ramene s mitoxantrónom, HR 0,75 mesiaca (95 % CI 0,63 – 0,90), $p = 0,0010$. Odpoveď PSA bola 39,2 % u pacientov v ramene s kabazitaxelom (95 % CI: 33,9 – 44,5) oproti 17,8 % pacientov, ktorým bol podávaný mitoxantrón (95 % CI: 13,7 – 22,0), $p = 0,0002$.

V progresii bolesti a odpovedi bolesti nebol medzi ramenami štatisticky významný rozdiel.

V multicentrickej, medzinárodnej, randomizovanej otvorenej štúdií non-inferiority (EFC11785 štúdia) fázy III bolo randomizovaných 1 200 pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty, v minulosti liečených režimom obsahujúcim docetaxel, ktorí dostávali buď dávku kabazitaxelu 25 mg/m² (n = 602) alebo 20 mg/m² (n = 598). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS).

Štúdia splnila svoj primárny cieľ preukázania non-inferiority kabazitaxelu 20 mg/m² v porovnaní s 25 mg/m² (pozri tabuľku 4). Štatisticky významne vyššie percento ($p < 0,001$) pacientov preukázalo PSA odpoveď v skupine s 25 mg/m² (42,9 %) oproti skupine s 20 mg/m² (29,5 %). Bolo pozorované štatisticky významne vyššie riziko progresie PSA u pacientov s dávkou 20 mg/m², voči dávke 25 mg/m² (HR 1,195; 95 % CI: 1,025 až 1,393). Neboli zistené žiadne štatistické rozdiely v súvislosti s ďalšími sekundárnymi koncovými ukazovateľmi (PFS, odpoveď tumoru a bolesti, progresia tumoru a bolesti, a štyri podkategórie FACT-P).

Tabuľka 4 Celkové prežívanie v EFC11785 štúdiu, v ramene s kabazitaxelom 25 mg/m² oproti ramenu s kabazitaxelom 20 mg/m² (analýza pri zámere liečiť, Intent-to-treat analysis) – primárny koncový ukazovateľ účinnosti

| | CBZ20 + PRED n = 598 | CBZ25 + PRED n = 602 |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Celkové prežívanie | | |
| Počet úmrtí, n (%) | 497 (83,1 %) | 501 (83,2 %) |
| Medián prežívania (95 % CI) (mesiace) | 13,4 (12,19 – 14,88) | 14,5 (13,47 – 15,28) |
| Miera rizika ^a | | |
| oproti CBZ25+PRED | 1,024 | - |
| jednostranná 98.89 % UCI | 1,184 | - |
| jednostranná 95 % LCI | 0,922 | - |

CBZ20 = kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 = kabazitaxel 25 mg/m², PRED = prednizón/prednizolón
CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), LCI = dolná hranica intervalu spoľahlivosti (lower bound of the confidence interval), UCI = horná hranica intervalu spoľahlivosti (upper bound of the confidence interval).

^a Miera rizika sa odhaduje použitím Coxovho regresného modelu proporcionálnych rizík. Miera rizika < 1 indikuje nižšie riziko kabazitaxelu 20 mg/m² oproti 25 mg/m².

Bezpečnostný profil kabazitaxelu 25 mg/m² pozorovaný v štúdiu EFC11785 bol kvalitatívne a kvantitatívne podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v štúdiu EFC6193. Štúdia EFC11785 preukázala lepší bezpečnostný profil pre dávku kabazitaxelu 20 mg/m².

Tabuľka 5: Súhrn bezpečnostných údajov v ramene s kabazitaxelom 25 mg/m² oproti ramenu s kabazitaxelom 20 mg/m² v štúdiu EFC11785

| | CBZ20 + PRED n = 580 | CBZ25 + PRED n = 595 |
|---|--|--|
| Priemerný počet cyklov/priemerná doba trvania liečby | 6/18 týždňov | 7/21 týždňov |
| Počet pacientov s redukciou dávky n (%) | | 25 – 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) |
| | 20 – 15 mg/m ² : 58 (10,0%) | 20 – 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) |
| | 15 – 12 mg/m ² : 9 (1,6%) | 15 – 12 mg/m ² : 1 (0,2 %) |
| Nežiaduce reakcie všetkých stupňov^a (%) | | |
| Hnačka | 30,7 | 39,8 |
| Nauzea | 24,5 | 32,1 |
| Únava | 24,7 | 27,1 |
| Hematúria | 14,1 | 20,8 |
| Asténia | 15,3 | 19,7 |
| Znížená chuť do jedla | 13,1 | 18,5 |
| Vracanie | 14,5 | 18,2 |
| Zápcha | 17,6 | 18,0 |
| Bolesť chrbta | 11,0 | 13,9 |
| Klinická neutropénia | 3,1 | 10,9 |
| Infekcie močového traktu | 6,9 | 10,8 |

| | | |
|---|------|------|
| Periférna senzorická neuropatia | 6,6 | 10,6 |
| Dysgeúzia | 7,1 | 10,6 |
| Nežiaduce reakcie stupňa $\geq 3^b$ (%) | | |
| Klinická neutropénia | 2,4 | 9,6 |
| Febrilná neutropénia | 2,1 | 9,2 |
| Hematologické abnormality^c (%) | | |
| Neutropénia stupňa ≥ 3 | 41,8 | 73,3 |
| Anémia stupňa ≥ 3 | 9,9 | 13,7 |
| Trombocytopénia stupňa ≥ 3 | 2,6 | 4,2 |

CBZ20 = kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 = kabazitaxel 25 mg/m², PRED = prednizón/prednizolón.

^a Nežiaduce reakcie všetkých stupňov s výskytom vyšším ako 10 %.

^b Nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 s výskytom vyšším ako 5 %.

^c Založené na laboratórnych hodnotách.

V prospektívnej, medzinárodnej, randomizovanej a otvorenej štúdií fázy IV s aktívnym komparátorom (LPS14201/CARD štúdia) bolo 255 pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC) predtým liečených režimom obsahujúcim docetaxel a liekmi zameranými na AR (abiraterón alebo enzalutamid s progresiou ochorenia do 12 mesiacov od začiatku liečby) v akomkoľvek poradí, randomizovaných tak, aby dostávali buď kabazitaxel 25 mg/m² každé 3 týždne plus prednizón/prednizolón 10 mg denne (n = 129) alebo lieky zamerané na AR (abiraterón 1 000 mg jedenkrát denne plus prednizón/prednizolón 5 mg dvakrát denne alebo enzalutamid 160 mg jedenkrát denne) (n = 126). Primárnym koncovým ukazovateľom bolo rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS), ako ho definovala pracovná skupina pre rakovinu prostaty-2 (*Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2).

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie, prežívanie bez progresie, PSA odpoveď a nádorovú odpoveď.

Demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými ramenami vyvážené. Na začiatku bol celkový medián veku 70 rokov, 95 % pacientov malo ECOG PS 0 až 1 a stredné skóre Gleason bolo 8. Šesťdesiatjeden percent (61 %) pacientov malo predchádzajúcu liečbu liekom zameraným na AR po predchádzajúcej liečbe docetaxelom.

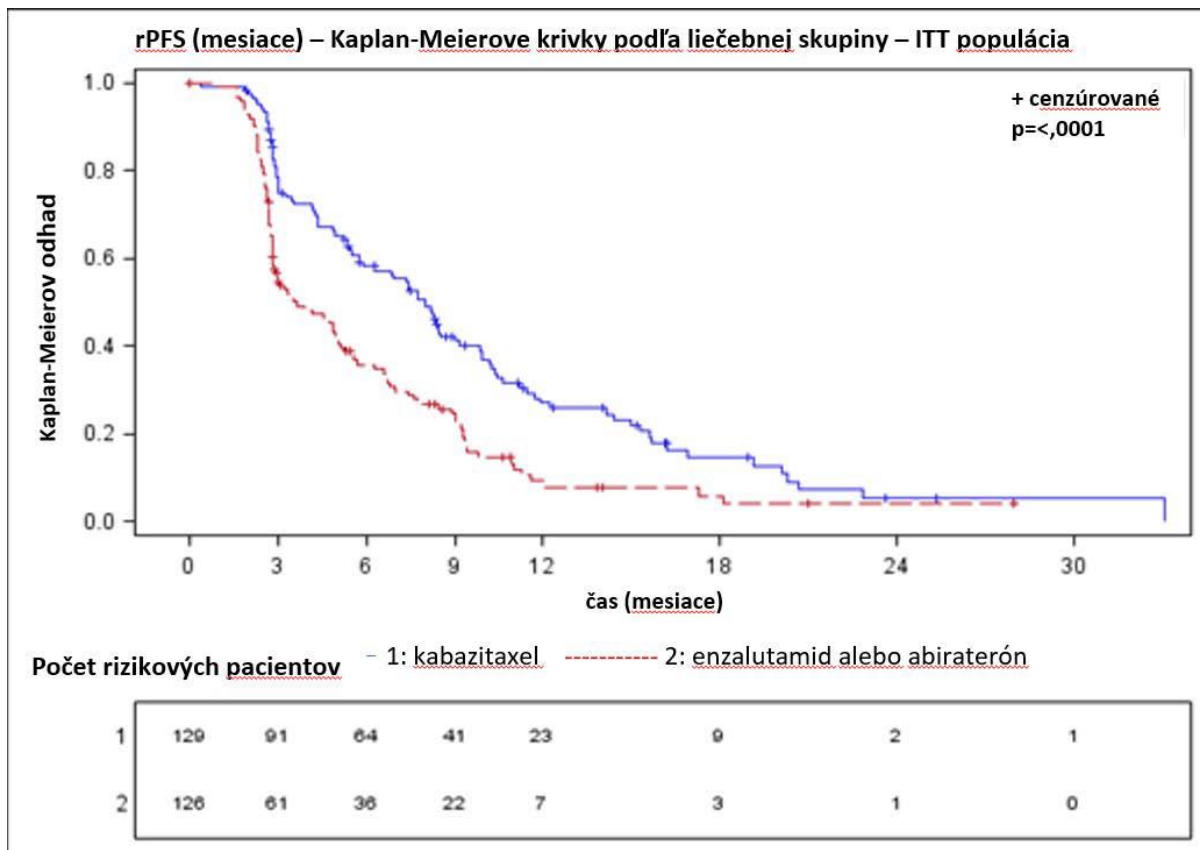
Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ: rPFS bol signifikantne dlhší pri liečbe kabazitaxelom v porovnaní s liekom zameraným na AR (8,0 mesiacov oproti 3,7 v uvedenom poradí), so znížením rizika rádiografickej progresie o 46 % v porovnaní s liekom zameraným na AR (pozri tabuľku 6 a obrázok 2).

Tabuľka 6 Účinnosť kabazitaxelu v štúdií CARD v liečbe pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty (intent-to-treat analýza) – rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS)

| | Kabazitaxel+prednizón /prednizolón + G-CSF | Liek zameraný na AR: abiraterón + prednizón/prednizolón alebo enzalutamid |
|---|---|--|
| | n = 129 | n = 126 |
| Počet udalostí k dňu ukončenia (%) | 95 (73,6%) | 101 (80,2%) |
| Medián rPFS (mesiace) (95 % CI) | 8,0 (5,7 až 9,2) | 3,7 (2,8 až 5,1) |
| Miera rizika (Hazard Ratio, HR) (95 % CI) | 0,54 (0,40 až 0,73) | |
| p-hodnota ¹ | <0,0001 | |

¹stratifikovaný long-rank test, prah štatistickej významnosti = 0,05

Obrázok 2 – Primárny koncový ukazovateľ: Kaplan-Meierov graf rádiografického PFS (populácia ITT)



Označenie cenzurovaných údajov

Plánované analýzy rPFS založené na stratifikačných faktoroch pri randomizácii ukázali miera rizika 0,61 (95 % CI: 0,39 až 0,96) u podskupín pacientov, ktorí dostávali liek zameraný na AR pred docetaxelom a miera rizika 0,48 (95 % CI: 0,32 až 0,70) u pacientov, ktorí dostávali liek zameraný na AR po docetaxeli.

Kabazitaxel bol štatisticky lepší ako komparátory zamerané na AR pre každý z alfa-chránených kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov vrátane celkového prežívania (13,6 mesiaca pre rameno s kabazitaxelom oproti 11,0 mesiaca pre rameno s liekom zameraným na AR, HR 0,64, 95 % CI: 0,46 až 0,89; p = 0,008), prežívanie bez progresie (4,4 mesiaca pre rameno s kabazitaxelom oproti 2,7 mesiaca pre rameno s liekom zameraným na AR, HR 0,52; 95 % CI: 0,40 až 0,68), potvrdená odpoveď PSA (36,3 % pre rameno s kabazitaxelom oproti 14,3 % pre rameno s liekom zameraným na AR, p = 0,0003) a najlepšia nádorová odpoveď (36,5 % pre rameno s kabazitaxelom oproti 11,5 % pre rameno s liekom zameraným na AR, p = 0,004).

Bezpečnostný profil kabazitaxelu 25 mg/m² pozorovaný v štúdií CARD bol celkovo v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným v štúdiách TROPIC a PROSELICA (pozri časť 4.8). Výskyt nežiaducich udalostí stupňa ≥ 3 bol 53,2 % v skupine liečenej kabazitaxelom oproti 46,0 % v skupine liečenej liekom zameraným na AR. Výskyt závažných nežiaducich udalostí stupňa ≥ 3 bol 31,7 % v skupine s kabazitaxelom oproti 37,1 % v skupine s liekom zameraným na AR. Pomer pacientov, ktorí natrvalo prerušili liečbu v štúdií kvôli nežiaducim udalostiam, bol 19,8 % v skupine s kabazitaxelom oproti 8,1 % v skupine s liekom zameraným na AR. Pomer pacientov s nežiaducou udalosťou vedúcou k fatálnemu koncu bol 5,6 % v skupine s kabazitaxelom oproti 10,5 % v skupine s liekom zameraným na AR.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kabazitaxelom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre indikáciu karcinómu prostaty (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Kabazitaxel bol hodnotený v otvorenej, multicentrickej štúdií fázy 1 a 2 vykonanej celkovo u 39 pediatrických pacientov (vo veku od 4 do 18 rokov pre časť štúdie fázy 1 a vo veku od 3 do 16 rokov pre časť štúdie fázy 2). Štúdia fázy 2 nepreukázala účinnosť kabazitaxelu v monoterapii v pediatrickej populácii s rekurentným alebo refraktérnym difúznym vnútorným gliómom mozgového kmeňa (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) a gliómom vysokého stupňa (high grade glioma, HGG) liečeným 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila u 170 pacientov vrátane pacientov s pokročilým solídnym tumorom (n = 69), metastatickým karcinómom prsníka (n = 34) a metastatickým karcinómom prostaty (n = 67). Títo pacienti dostávali kabazitaxel v dávkach od 10 do 30 mg/m² každý týždeň alebo každé 3 týždne.

Absorpcia

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty (n = 67) bola po 1-hodinovej intravenózne infúzií 25 mg/m² kabazitaxelu C_{max} 226 ng/ml (variačný koeficient - Coefficient of Variation (CV): 107 %) a bola dosiahnutá na konci 1-hodinovej infúzie (T_{max}). Priemerná hodnota AUC bola 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

U pacientov s pokročilým solídnym tumorom (n = 126) nebola pozorovaná veľká odchýlka vo vzťahu k proporcionálite dávky od 10 do 30 mg/m².

Distribúcia

Distribučný objem (V_{ss}) bol 4 870 l (2 640 l/m² u pacientov s mediánom BSA 1,84 m²) v rovnovážnom stave.

In vitro bolo viazanie kabazitaxelu na ľudské sérové proteíny 89 – 92 % a nebolo saturateľné do 50 000 ng/ml, čo pokrýva maximálnu koncentráciu v klinických štúdiách. Kabazitaxel sa viaže predovšetkým na ľudský sérový albumín (82,0 %) a lipoproteíny (87,9 % pre HDL, 69,8 % pre LDL, a 55,8 % pre VLDL).

V ľudskej krvi bol *in vitro* pomer koncentrácie v krvi a plazme od 0,90 do 0,99, čo naznačuje, že kabazitaxel sa distribuoval do krvi a plazmy rovnomerne.

Biotransformácia

Kabazitaxel sa extenzívne metabolizuje v pečeni (> 95 %), predovšetkým izoenzýmom CYP3A (80 % až 90 %). V ľudskej plazme cirkuluje ako hlavná zlúčenina kabazitaxel. V plazme bolo zistených sedem metabolitov (vrátane 3 aktívnych metabolitov, ktoré vznikli O-demetyláciou), pričom hlavný bol zodpovedný za 5 % expozície. Okolo 20 metabolitov kabazitaxelu sa vylučuje do ľudského moču a stolice.

Na základe *in vitro* štúdií je v klinicky relevantných koncentráciách možné riziko inhibície kabazitaxelom vo vzťahu k tým liekom, ktoré sú predovšetkým substrátmi CYP3A. Avšak v klinickej štúdií sa preukázalo, že kabazitaxel (25 mg/m² podávaný vo forme samostatnej 1 hodinovej infúzie) nemenil plazmatické hladiny midazolamu, skúšobného substrátu CYP3A. Pri súčasnom podávaní substrátov CYP3A a kabazitaxelu v terapeutických dávkach sa preto neočakáva žiadny klinický dopad na pacienta.

Neexistuje potenciálne riziko inhibície liekov, ktoré sú substrátmi iných CYP enzýmov (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 a 2D6), rovnako ako neexistuje potenciálne riziko indukcie kabazitaxelom tých liekov, ktoré sú substrátmi CYP1A, CYP2C9 a CYP3A. Kabazitaxel *in vitro* neinhiboval hlavnú cestu biotransformácie warfarínu na 7-hydroxywarfarín sprostredkovaný CYP2C9. Preto sa *in vivo* neočakáva žiadna farmakokinetická interakcia kabazitaxelu s warfarínom.

In vitro kabazitaxel neinhiboval proteíny mnohopočetnej liekovej rezistencie (*Multidrug-Resistant Proteins*, MRP): MRP1 a MRP2 ani transportér organických kationov (*Organic Cation Transporter*, OCT1). Kabazitaxel inhiboval transport P-glykoproteínom (PgP) (digoxín, vinblastín), proteínmi rezistencie rakoviny prsníka (*Breast-Cancer-Resistant-Proteins*, BCRP) (metotrexát) a transportnými

polypeptidmi organických aniónov (*Organic Anion Transporting Polypeptide*) OATP1B3 (CCK8) pri koncentráciách minimálne 15-násobne vyšších ako v klinických podmienkach, zatiaľ čo inhiboval transport OATP1B1 (estradiol-17 β -glukuronid) pri koncentráciách len 5-násobne vyšších ako v klinických podmienkach. Preto je pri dávke 25 mg/m² riziko interakcie so substrátmi MRP, OCT1, Pgp a OATP1B3 *in vivo* nepravdepodobné. Existuje riziko interakcie s transportérom OATP1B1, predovšetkým v priebehu trvania infúzie (1 hodina) a až do 20 minút po ukončení infúzie (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Po 1-hodinovej intravenózne infúzii [¹⁴C]-kabazitaxelu v dávke 25 mg/m² sa u pacientov približne 80 % podanej dávky eliminovalo v priebehu 2 týždňov. Kabazitaxel je vylučovaný predovšetkým v stolici, ako mnohé metabolity, (76 % dávky); zatiaľ čo renálne vylučovanie kabazitaxelu a metabolitov predstavujú menej ako 4 % dávky (2,3 % sa v nezmenenej podobe vylúči v moči).

Kabazitaxel mal vysoký klírens plazmy: 48,5 l/h (26,4 l/h/m² u pacientov s mediánom BSA 1,84 m²) a dlhý terminálny polčas: 95 hodín.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

V populačnej farmakokinetickej analýze u 70 pacientov, ktorí boli starší vo veku 65 rokov a starší (57 pacientov vo veku od 65 do 75 rokov a 13 pacientov starších ako 75 rokov) nebol pozorovaný žiadny vplyv veku na farmakokinetiku kabazitaxelu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kabazitaxelu neboli u detí a dospelých vo veku do 18 rokov stanovené.

Poškodenie pečene

Kabazitaxel je eliminovaný predovšetkým metabolizáciou v pečeni.

Špecializovaná štúdia so 43 pacientmi s rakovinou a s poškodením pečene nepreukázala žiadny vplyv mierneho (celkový bilirubín > 1 až \leq 1,5-násobok ULN alebo AST > 1,5-násobok ULN) alebo stredne závažného (celkový bilirubín > 1,5 až \leq 3-násobok ULN) poškodenia pečene na farmakokinetiku kabazitaxelu. Maximálna tolerovaná dávka (MTD) kabazitaxelu bola 20 a 15 mg/m² v danom poradí.

U 3 pacientov so závažným poškodením pečene (celkový bilirubín > 3 ULN) bolo pozorované zníženie klírnsu o 39 % v porovnaní s pacientmi s miernym poškodením pečene, čo naznačuje určitý vplyv závažného poškodenia pečene na farmakokinetiku kabazitaxelu. MTD kabazitaxelu u pacientov so závažným poškodením pečene nebola stanovená.

Na základe údajov o bezpečnosti a znášanlivosti má byť u pacientov s miernym poškodením pečene dávka kabazitaxelu znížená (pozri časti 4.2, 4.4). U pacientov so závažným poškodením pečene je kabazitaxel kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Poškodenie obličiek

Kabazitaxel sa vylučuje obličkami iba minimálne (2,3 % dávky). V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej u 170 pacientov, medzi ktorými bolo 14 pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 30 až 50 ml/min) a 59 pacientov s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 50 až 80 ml/min) bolo preukázané, že mierne až stredne závažné poškodenie obličiek nemá významný účinok na farmakokinetiku kabazitaxelu. Toto bolo potvrdené aj v špecializovanej porovnávacej farmakokinetickej štúdii u pacientov so zhubnými solídny nádormi s normálnou funkciou obličiek (8 pacientov), so stredne závažnou (8 pacientov) a závažnou (9 pacientov) poruchou funkcie obličiek, ktorí sa liečili niekoľkými cyklami kabazitaxelu v samostatnej intravenózne infúzii až do 25 mg/m².

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u psov po podaní jednorazovej dávky, pri 5-dňovom a týždennom podávaní pri expozíciách nižších ako sú

klinické a s možným významom pre klinické použitie boli arteriolárna/periarteriolárna nekróza pečene, hyperplázia žlčovodu a/alebo hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.2).

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u potkanov v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávky pri expozíciách vyšších ako sú klinické a s možným významom pre klinické použitie, boli poruchy oka charakterizované opuchom/degeneráciou subkapsulárnych vlákien šošovky. Po 8 týždňoch boli tieto účinky čiastočne reverzibilné.

Štúdie karcinogénneho potenciálu kabazitaxelu neboli vykonané.

V teste bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test) kabazitaxel neindukoval mutácie. Nebol klastogénny v ľudských lymfocytoch *in vitro* (neindukoval štrukturálne chromozomálne aberácie, ale zvýšil počet polyploidných buniek) a indukoval zvýšenie počtu mikrojadier u potkanov v *in vivo* testoch. Tieto výsledky genotoxicity (aneugenickým mechanizmom) sú inherentné s farmakologickou aktivitou zlúčeniny (inhibícia tubulínovej depolymerizácie).

Kabazitaxel nemal žiadny účinok na aktivitu pri párení alebo fertilitu liečených samcov potkanov. Avšak v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávky bola u potkanov pozorovaná degenerácia semenných včkov a atrofia semenotvorných kanálikov v semenníkoch a u psov bola pozorovaná testikulárna degenerácia (minimálna nekróza jednotlivých epitelových buniek v nadsemenníkoch). Expozície u zvierat boli podobné alebo nižšie než u ľudí, ktorým boli podávané klinicky relevantné dávky kabazitaxelu.

Kabazitaxel indukoval embryofetálnu toxicitu u samíc potkanov, ktorým bol podávaný intravenózne raz denne v 6. až 17. gestačnom dni spojenú s materskou toxicitou, došlo k úmrtiu plodu a zníženiu priemernej hmotnosti plodu, ktoré súviselo s oneskorením skeletálnej osifikácie. Expozície u zvierat boli nižšie než u ľudí, ktorým boli podávané klinicky relevantné dávky kabazitaxelu. Kabazitaxel u myší prechádzal placentárnou bariérou.

U potkanov sa kabazitaxel a jeho metabolity vylučovali do materského mlieka v množstve až 1,5 % podanej dávky viac ako 24 hodín.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA)

Výsledky štúdií hodnotenia environmentálneho rizika naznačujú, že používanie kabazitaxelu nepredstavuje významné riziko pre vodné životné prostredie (pozri časť 6.6 o likvidácii nepoužitého lieku).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koncentrát

polysorbát 80 (E 433)

kyselina citrónová

Rozpúšťadlo

etanol 96 %

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

PVC infúzne vaky ani polyuretánové infúzne súpravy sa nesmú používať na prípravu a podávanie infúzneho roztoku.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky:

3 roky.

Po otvorení

Injekčné liekovky s koncentrátom a rozpúšťadlom sa musia okamžite použiť. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Po počiatočnom zriedení koncentráту s rozpúšťadlom

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola preukázaná po dobu 30 minút pri izbovej teplote (15°C – 30°C). Z mikrobiologického hľadiska sa má zmes koncentráту s rozpúšťadlom použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Po konečnom zriedení v infúznom vaku/flaši

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku bola preukázaná po dobu 8 hodín pri izbovej teplote (vrátane 1 hodiny podávania infúzie) a 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (vrátane 1 hodiny podávania infúzie).

Z mikrobiologického hľadiska je nutné, aby sa infúzny roztok použil okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a normálne by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedno balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku s koncentrátom a jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom:

- Koncentrát: 1,5 ml koncentráту v 15 ml tubulárnej injekčnej liekovke z číreho skla (typ I) so sivou 20 mm chlórbutylovou gumenou zátkou potiahnutou fluorotecom, utesenou 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom. Jedna injekčná liekovka obsahuje 60 mg kabazitaxelu na 1,5 ml nominálneho objemu (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml). Tento plniaci objem sa stanovil v priebehu vývoja Eleberu na kompenzáciu straty roztoku pri príprave premixu. Nadbytočný objem zaručuje, že po zriedení celým obsahom priloženého rozpúšťadla pre Eleber, obsahuje minimálny využiteľný objem 6 ml premixu 10 mg/ml Eleberu, čo zodpovedá uvádzanému množstvu 60 mg v jednej injekčnej liekovke.
- Rozpúšťadlo: 4,5 ml rozpúšťadla v 15 ml tubulárnej injekčnej liekovke z číreho skla (typ I) so sivou 20 mm chlórbutylovou gumenou zátkou potiahnutou fluorotecom, utesenou 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom. Nominálny objem jednej injekčnej liekovky je 4,5 ml (plniaci objem: 5,67 ml). Tento plniaci objem sa stanovil v priebehu vývoja Eleberu a nadbytočný objem zaručuje, že po pridaní celého objemu rozpúšťadla k obsahu injekčnej liekovky s koncentrátom Eleberu 60 mg bude koncentrácia roztoku premixu Eleberu 10 mg/ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Eleber má pripravovať a podávať len personál vyškolený na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami. Tehotné ženy nesmú manipulovať s liekom. Tak ako aj pri iných cytostatikách, je potrebné byť opatrný pri zaobchádzaní a príprave roztoku Eleberu a mať na pamäti používanie bezpečnostných prostriedkov, pomôcok na osobnú ochranu (napr. rukavice) a dodržiavanie postupu na prípravu. Ak sa Eleber v ktoromkoľvek kroku počas zaobchádzania s ním dostane do kontaktu s kožou, okamžite ju

dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne umyte vodou.

Koncentrát na infúzny roztok sa má vždy pred pridaním do infúzneho roztoku riediť s **celým** dodávaným rozpúšťadlom.

Pred miešaním a riedením si pozorne prečítajte **CELÚ** túto časť. Eleber vyžaduje **DVE** riedenia pred podaním. Postupujte podľa pokynov na prípravu uvedených nižšie.

Poznámka: Injekčná liekovka s koncentrátom Eleberu 60 mg/1,5 ml (plniaci objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml) aj injekčná liekovka s rozpúšťadlom (plniaci objem: 5,67 ml), obsahujú nadbytočný objem na kompenzáciu straty roztoku počas prípravy. Tento nadbytočný objem zaručuje, že po zriedení **CELÝM** obsahom priloženého rozpúšťadla vznikne roztok obsahujúci 10 mg/ml kabazitaxelu.

Na prípravu infúzneho roztoku je nutné dodržať nasledujúci postup, ktorý obsahuje 2 kroky a má sa vykonať v aseptických podmienkach.

Krok 1: Počiatočné zriedenie koncentráту na infúzny roztok s dodávaným rozpúšťadlom.

Krok 1.1

Skontrolujte injekčnú liekovku s koncentrátom a dodávané rozpúšťadlo.

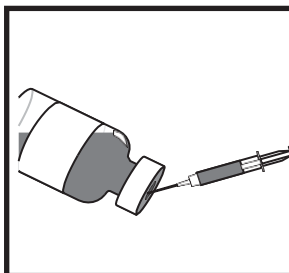
Roztoky koncentráту a rozpúšťadla musia byť číre.



| | |
|---|--|
| Injekčná liekovka s koncentrátom (60 mg – 1,5 ml) | Injekčná liekovka s rozpúšťadlom |
|---|--|

Krok 1.2

Asepticky odoberte **celý** obsah dodaného rozpúšťadla pomocou striekačky s ihlou tak, že čiastočne natočíte injekčnú liekovku.



Injekčná liekovka s rozpúšťadlom

Krok 1.3

Aplikujte **celý** obsah do príslušnej injekčnej liekovky s koncentrátom.

Aby ste pri aplikovaní rozpúšťadla minimalizovali spenenie, namierte ihlu na vnútornú stenu injekčnej liekovky s koncentrátom a pomaly aplikujte.

Po rekonštitúcii obsahuje výsledný roztok 10 mg/ml kabazitaxelu.

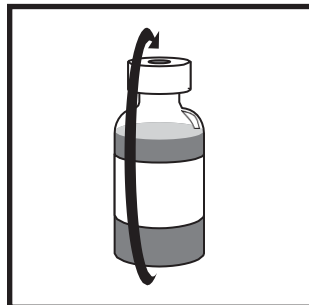


Zmes koncentrátu
a rozpúšťadla
10 mg/ml

Injekčná
liekovka s
rozpúšťadlom

Krok 1.4

Odstráňte striekačku a ihlu a jemne manuálne premiešajte opakovaným prevracaním, pokiaľ nedosiahnete číry a homogénny roztok. Malo by to trvať približne 45 sekúnd.



Zmes koncentráту a
rozpúšťadla 10 mg/ml

Krok 1.5

Nechajte tento roztok približne 5 minút odstáť a potom skontrolujte, či je roztok homogénny a číry. Spenenie je normálne aj po uplynutí tohto času.



Zmes koncentráту a
rozpúšťadla 10 mg/ml

Výsledná zmes koncentrátu a rozpúšťadla obsahuje 10 mg/ml kabazitaxelu (minimálne 6 ml aplikovateľného objemu). Druhé riedenie sa musí urobiť okamžite (do 1 hodiny) podľa podrobného návodu uvedeného v kroku 2.

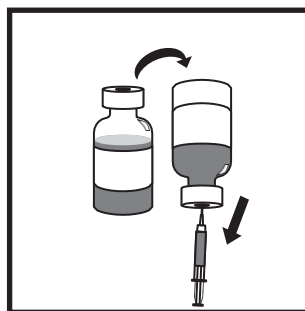
Na podanie predpísanej dávky môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka zmesi koncentrátu a rozpúšťadla.

Krok 2: Druhé (konečné) riedenie na infúziu

Krok 2.1

Asepticky odoberte požadované množstvo zmesi koncentrátu a rozpúšťadla (10 mg/ml kabazitaxelu) kalibrovanou striekačkou s ihlou. Napríklad dávka 45 mg Eleberu by vyžadovala 4,5 ml zmesi koncentrátu a rozpúšťadla pripravenej podľa postupu uvedeného v kroku 1.

Keďže na stenách injekčnej liekovky tohto roztoku môže po postupe prípravy uvedenom v kroku 1 zostať pena, odporúča sa umiestniť ihlu striekačky pri odoberaní roztoku doprostred.

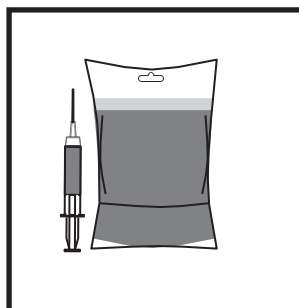


Zmes koncentrátu a rozpúšťadla 10 mg/ml

Krok 2.2

Aplikujte do sterilnej nádoby bez obsahu PVC buď s 5 % roztokom glukózy alebo s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Koncentrácia infúzneho roztoku má byť medzi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml.



Požadované množstvo zmesi koncentrátu a rozpúšťadla

5 % glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)

Krok 2.3

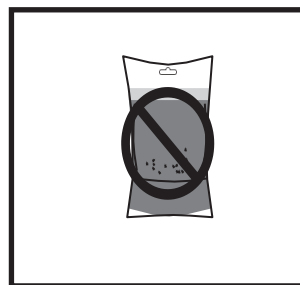
Odstráňte striekačku a ručne premiešajte obsah infúzneho vaku alebo fľaše kývavým pohybom.



Krok 2.4

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, výsledný infúzny roztok sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Infúzny roztok je supersaturovaný a preto môže po čase skryštalizovať. V takomto prípade sa roztok nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.

Infúzny roztok sa má použiť ihneď. Avšak čas uchovávania pred použitím môže byť dlhší, ak sú dodržané špecifické podmienky popísané v časti 6.3.



Na podávanie sa odporúča použiť in-line filter, ktorého nominálna veľkosť pórov je 0,22 mikrometrov (označovaný tiež 0,2 mikrometrov).

Nepoužívajte infúzne vaky obsahujúce PVC ani polyuretánové infúzne súpravy na prípravu a podávanie Eleberu.

Eleber sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0148/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. mája 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. septembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026