

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg kabazitaxelu.
Jedna injekčná liekovka s 3 ml koncentrátu obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Pomocná látka so známym účinkom

Pripravený infúzny roztok obsahuje 395 mg/ml bezvodého etanolu, takže každá 3 ml injekčná liekovka obsahuje 1 185 mg bezvodého etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.
Koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cabazitaxel Fresenius Kabi v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kastrocárnym rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečení režimom obsahujúcim docetaxel (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie Cabazitaxelu Fresenius Kabi sa má obmedziť na oddelenia špecializované na podávanie cytostatík 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 má minimálne 30 minút pred každým podaním kabazitaxelu vykonať odporúčaný premedikačný režim s nasledujúcimi intravenózne podávanými liekmi:

- antihistaminikum (dexchlórpheniramin 5 mg alebo difenhydramín 25 mg alebo ich ekvivalenty),
- kortikosteroid (dexametazón 8 mg alebo jeho ekvivalent) a
- antagonist H₂-receptorov (ranitidín alebo jeho ekvivalent) (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 kabazitaxelu je 25 mg/m² podávaná formou 1-hodinovej intravenózne infúzie každé

3 týždne v kombinácii s 10 mg prednizónu alebo prednizolónu podávaným denne perorálne počas celého trvania liečby.

Úpravy dávky

Dávka sa má upraviť u pacientov, u ktorých sa vyskytnú nasledujúce nežiaduce reakcie (stupne podľa *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0]):

Tabuľka 1 – Odporúčané úpravy dávky kvôli nežiaducim reakciám u pacientov liečených kabazitaxelom

Nežiaduce reakcie	Úprava dávky
Prolongovaná neutropénia stupňa ≥ 3 (dlhšie ako 1 týždeň) napriek primeranej liečbe, vrátane G-CSF	Odložte liečbu až kým nebude počet neutrofilov $> 1\,500$ buniek/ mm^3 , potom znížte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m^2 na 20 mg/m^2 .
Febrilná neutropénia alebo neutropenická infekcia	Odložte liečbu až kým sa stav nezlepší alebo nevylieči a až kým nebude počet neutrofilov $> 1\,500$ buniek/ mm^3 , potom znížte 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 až kým sa stav nezlepší alebo nevylieči, potom znížte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m^2 na 20 mg/m^2 .
Periférna neuropatia stupňa ≥ 2	Odložte liečbu až kým sa stav nezlepší alebo nevylieči, potom znížte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m^2 na 20 mg/m^2 .

Ak sa u pacientov vyskytujú akékoľvek z týchto nežiaducich reakcií pri dávke 20 mg/m^2 , je potrebné zvážiť ďalšie zníženie dávky na 15 mg/m^2 alebo ukončenie liečby kabazitaxelom. Údaje u pacientov s dávkou nižšou ako 20 mg/m^2 sú obmedzené.

Súbežné užívanie iných liekov

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Kabazitaxel je extenzívne metabolizovaný pečeňou. Pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1 až $\leq 1,5$ -násobok hornej hranice normálu (ULN) alebo aspartátaminotransferáza (AST) $> 1,5$ -násobok ULN) sa má dávka kabazitaxelu znížiť na 20 mg/m^2 . Kabazitaxel sa má podávať pacientom s miernou poruchou funkcie pečene s opatrnosťou a za starostlivého sledovania bezpečnosti.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $> 1,5$ až ≤ 3 -násobok ULN) bola maximálna tolerovaná dávka (MTD) 15 mg/m^2 . U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, u ktorých sa predpokladá liečba kabazitaxelom, dávka nesmie presiahnuť 15 mg/m^2 . K dispozícii sú však 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).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Kabazitaxel sa vylučuje obličkami iba minimálne. U pacientov s poruchou funkcie obličiek bez potreby hemodialýzy nie je nutná žiadna úprava dávky. Pacienti s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu ($\text{CL}_{\text{CR}} < 15\text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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).

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

Použitie kabazitaxelu sa netýka pediatrickej populácie.

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

Spôsob podávania

Cabazitaxel Fresenius Kabi je určený na intravenózne použitie.

Pokyny na prípravu a podanie lieku, pozri časť 6.6.

Nesmú sa používať infúzne obaly s obsahom PVC a polyuretánové infúzne súpravy.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na kabazitaxel, na iné taxány, na 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).
- Súbežné očkovanie 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 zariadenie na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Môžu sa vyskytnúť závažné reakcie a môžu zahŕňať generalizovaný erytém/vyrážku, hypotenziu a bronchospazmus. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú okamžité ukončenie liečby kabazitaxelom a vhodnú liečbu. U pacientov s hypersenzitívnou reakciou sa musí liečba kabazitaxelom 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 klinickej onkológie (*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 (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Primárna profylaxia G-CSF sa má zvažovať u pacientov s vysoko rizikovými klinickými faktormi (vek vyšší ako 65 rokov, zlý zdravotný stav, predchádzajúce epizódy febrilnej neutropénie, predchádzajúca extenzívna rádioterapia, nedostatočná výživa, alebo iné závažné komorbidity), ktoré ich predisponujú na zvýšený výskyt komplikácií z prolongovanej neutropénie. Ukázalo sa, že používanie G-CSF obmedzuje výskyt a závažnosť neutropénie.

Neutropénia je najčastejšou nežiaducou reakciou 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 dávku.

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

Liečba sa môže u pacientov obnoviť, iba ak počet neutrofilov bude opäť $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ (pozri časť 4.3).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Riziko nauzey, vracania, hnačky a dehydratácie

Ak sa u pacientov po podaní kabazitaxelu vyskytne hnačka, môžu byť liečení bežne používanými liekmi proti hnačke. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na rehydratáciu pacientov. Častejšie sa hnačka môže vyskytnúť u pacientov, ktorí absolvovali rádioterapiu v oblasti brucha a panvy. Dehydratácia je častejšia u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na rehydratáciu pacientov a monitorovať a upravovať hladiny elektrolytov v sére, predovšetkým draslíka. Pri hnačke ≥ 3 . stupňa môže byť potrebné liečbu odložiť alebo znížiť dávku (pozri časť 4.2). Ak sa u pacientov vyskytla nauzea alebo vracanie, môžu byť liečení bežne používanými antiemetikami.

Riziko závažných gastrointestinálnych reakcií

U pacientov liečených kabazitaxelom boli 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 pred pokračovaním liečby informovali svojho lekára o výskyte príznakov neuropatie ako sú bolesť, pálenie, brnenie, necitlivosť alebo slabosť. Lekár má pred každou liečbou posúdiť prítomnosť alebo zhoršenie neuropatie. Liečba sa musí odložiť až kým sa príznaky nezlepšia. Ak pretrváva periférna neuropatia > 2 . stupňa, dávka kabazitaxelu sa má znížiť z 25 mg/m^2 na 20 mg/m^2 (pozri časť 4.2).

Anémia

U pacientov liečených kabazitaxelom sa pozorovala anémia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby kabazitaxelom sa má skontrolovať hemoglobín a hematokrit a zistiť, či pacienti vykazujú prejavy a príznaky anémie alebo straty krvi. U pacientov s hemoglobínom $< 10 \text{ g/dl}$ sa odporúča opatrnosť a v klinicky indikovaných prípadoch sa majú 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. V prípade výskytu je potrebné pacientov intenzívne liečiť a urobiť príslušné opatrenia na identifikáciu príčiny.

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. Liečba kabazitaxelom sa má ukončiť v prípade akéhokoľvek zhoršenia funkcie až zlyhania obličiek ≥ 3 . stupeň 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 majú byť starostlivo sledovaní, ihneď vyšetrení a vhodným spôsobom liečení. Odporúča sa prerušiť liečbu kabazitaxelom do tej doby, kým nebude stanovená diagnóza. Včasný použitie podporných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínosy opätovného nasadenia liečby kabazitaxelom sa musia starostlivo zhodnotiť.

Riziko srdcovej arytmie

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

Staršie osoby

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Liečba Cabazitaxelom Fresenius Kabi je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 -násobok ULN) (pozri časti 4.3 a 5.2).

Dávka sa má 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, má sa zväziť starostlivé 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).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 395 mg etanolu (alkoholu) v 1 ml, čo zodpovedá 39,5 % m/V. Množstvo v 2,25 ml dávke zodpovedá 23 ml piva alebo 9 ml vína.

Dávka 45 mg tohto lieku podávaná dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 12,7 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (*blood alcohol concentration*, BAC) o približne 2,12 mg/100 ml.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne znateľné účinky. Avšak je potrebné urobiť špeciálne opatrenia u vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene, s epilepsiou a u pacientov s anamnézou alkoholizmu.

Antikoncepčné opatrenia

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

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 tiež nemajú užívať ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

OATP1B1

Kabazitaxel preukázal *in vitro* inhibíciu transportných proteínov organických aniónových transportných polypeptidov OATP1B1. Riziko interakcie so substrátmi OATP1B1 (napr. statíny, valsartan, repaglinid) existuje najmä počas 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 podávania infúzie.

Očkovania

Podávanie živých alebo atenuovaných vakcín pacientom, 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 inaktívované 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 maternotoxických dávkach (pozri časť 5.3) a že kabazitaxel prechádza cez placentárnu bariéru (pozri časť 5.3). Rovnako ako aj iné cytostatiká, 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).

Fertilita

Štúdie na zvieratách ukázali, že kabazitaxel ovplyvňuje reprodukčný systém samcov potkanov a psův 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 účinok niektorých látok z tejto triedy na fertilitu v štúdiách na zvieratách, nie je možné vylúčiť účinok na mužskú fertilitu u ľudí.

Mužov treba poučiť, aby sa ešte pred liečbou poradili o možnosti konzervácie spermií.

4.7 Ovplyvnenie 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 neviedli 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 kastrochne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli liečení dávkou 25 mg/m² kabazitaxelu raz za 3 týždne. Pacienti dostávali kabazitaxel v mediáne 6 až 7 cyklov.

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

Najčastejšie nežiaduce reakcie všetkých stupňov boli anémia (99,0 %), leukopénia (93,0 %), neutropénia (87,9 %), trombocytopenia (41,1 %), hnačka (42,1 %), únava (25,0 %) a asténia (15,4 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie ≥ 3 . stupňa 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 reakciám ukončená u pacientov dostávajúcich kabazitaxel s podobnou frekvenciou naprieč 3 štúdiami (18,3 % v štúdii TROPIC, 19,5 % v štúdii PROSELICA a 19,8 % v štúdii CARD). Najčastejšími nežiaducimi reakciami ($> 1,0$ %), ktoré viedli k ukončeniu liečby kabazitaxelom, boli hematúria, únava a neutropénia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie 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 reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Intenzita nežiaducich reakcií 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 reakcie a hematologické abnormality pri kabazitaxeli v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom zo súhrnnej analýzy (n = 1 092)

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia	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)
	trombocytopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	febrilná neutropénia		87 (8,0)		87 (8,0)
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita			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)
Psychické poruchy	nespavosť		45 (4,1)		0
	úzkosť		13 (1,2)		0

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne n (%)			Stupeň ≥ 3 n (%)
		Veľmi časté	Časté	Menej časté	
	stav zmätenosti		12 (1,1)		2 (0,2)
Poruchy nervového systému	dysgeuzia		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 pokožky			9 (0,8)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	kašeľ		79 (7,2)		0
	orofaryngeálna bolesť		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	pneumónia		26 (2,4)		16 (1,5)
	pľúcna 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 v hornej časti brucha		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)

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne n (%)			Stupeň ≥ 3 n (%)
		Veľmi časté	Časté	Menej časté	
	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 trieslach		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

Trieda orgánového systému	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne n (%)			Stupeň ≥ 3 n (%)
		Veľmi časté	Časté	Menej časté	
	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)0

^a na základe laboratórnych hodnôt

* podrobnejšie informácie pozri v časti nižšie

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Neutropénia a pridružené klinické udalosti

Ukázalo sa, že používanie G-CSF limituje výskyt a závažnosť neutropénie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Na základe laboratórnych údajov sa výskyt neutropénie ≥ 3 . stupňa 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 ≥ 3 . stupňa pohyboval od 3,2 % do 8,6 %.

Neutropenické 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 ≥ 3 . stupňa. Výskyt tachykardie pri kabazitaxeli bol 1,0 %, z ktorého menej ako 0,1 % bolo ≥ 3 . stupňa. Výskyt atriálnej fibrilácie bol 1,3 %. Udalosti srdcového zlyhania boli hlásené u 2 pacientov (0,2 %), jeden z nich zomrel. Fatálna ventrikulárna fibrilácia bola hlásená u 1 pacienta (0,3 %) a zástava srdca u 3 pacientov (0,5 %). Žiadna nebola investigátorom posúdená ako súvisiaca s liekom.

Hematúria

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

Ďalšie laboratórne abnormality

V súhrnnej analýze na základe laboratórnych abnormalít bol výskyt anémie ≥ 3 . stupňa 12,0 %, zvýšené hladiny AST 1,3 %, ALT 1,0 % a bilirubínu 0,5 %.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pozorovaná bola kolitída (vrátane enterokolitídy a neutropenickej enterokolitídy) a gastritída. Hlásilo sa aj 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

Staršie osoby

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 tiež 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 % vyššie u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi < 65 rokov, v uvedenom poradí) (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 reakcií, ako útlm kostnej drene a poruchy gastrointestinálneho traktu. 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 zabudovávanie 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 protinádorovej aktivity voči pokročilým ľudským nádorom, ktoré boli xenotransplantované myšiam. Kabazitaxel je aktívny v nádoroch senzitívnych na docetaxel. Navyše kabazitaxel preukázal aktivitu v modeloch nádorov nesenzitívnych na chemoterapiu vrátane docetaxelu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť kabazitaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej, medzinárodnej, multicentrevej štúdii fázy III (štúdia EFC6193) u pacientov s metastatickým kastrocukrom rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli

v predchádzajúcom období liečení režimom obsahujúcim docetaxel.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v štúdií bolo celkové prežívanie (*Overall Survival, OS*). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali čas prežitia bez progresie [*progression free survival, PFS* (definovaný ako čas od randomizácie do progresie nádoru, 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*) s použitím kritérií na hodnotenie odpovede pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*), progresiu PSA (definovaná ako ≥ 25 % nárast PSA bez odpovede alebo > 50 % pri PSA s odpoveďou), PSA odpoveď (pokles hladín PSA v sére aspoň o 50 %), progresiu bolesti [vyhodnotené podľa škály intenzity prítomnej bolesti (*Present Pain Intensity, PPI*) z McGillovho-Melzackovho dotazníka bolesti a podľa analgetického skóre (*Analgesic Score, AS*)] a odpoveď bolesti (definovaná ako viac ako 2 bodový pokles zo vstupného mediánu PPI bez súčasného zvýšenia v AS, alebo pokles ≥ 50 % v užívaní analgetík z priemernej počiatočnej hodnoty AS bez súčasného zvýšenia bolesti).

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

Do štúdie boli zaradení pacienti starší ako 18 rokov s metastatickým kastročným 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 skupinami štúdie. V skupine s kabazitaxelom bol priemerný vek 68 rokov (od 42 do 92) a zastúpenie podľa rasy bolo 83,9 % belochov, 6,9 % aziatov, 5,3 % černocho 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 skupine s komparátorom.

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

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

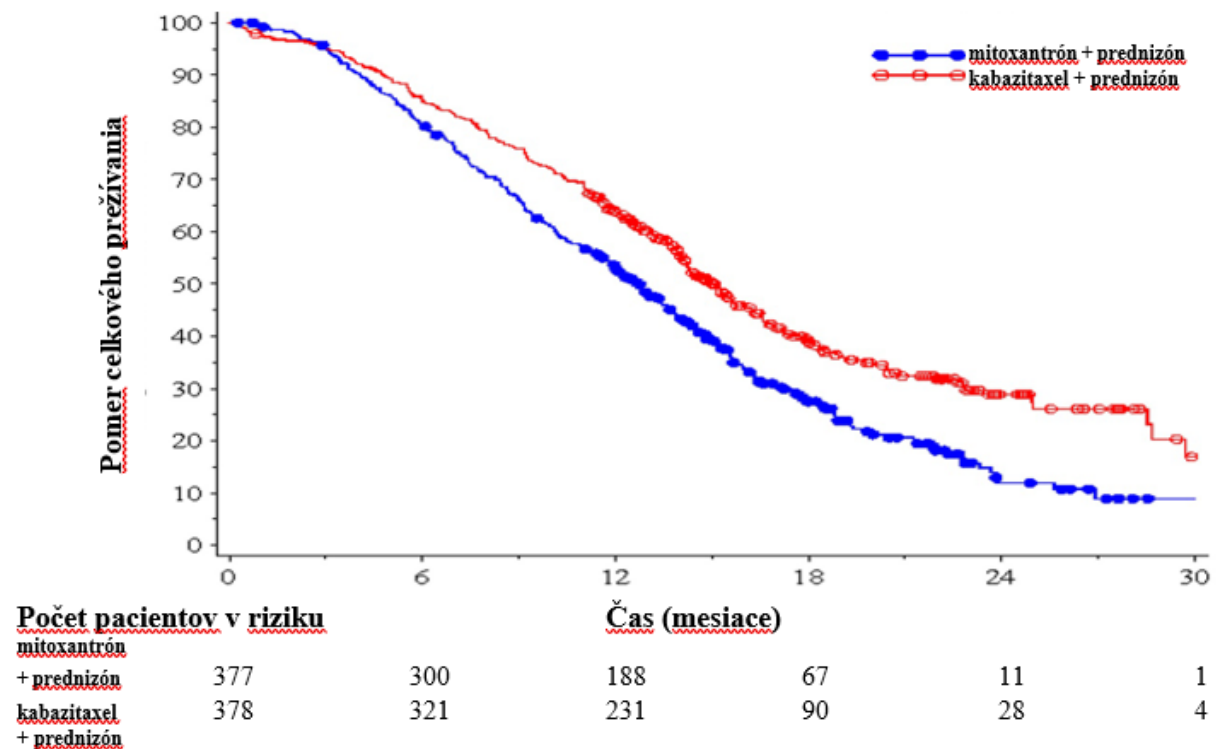
Tabuľka 3 – Účinnosť kabazitaxelu v štúdií EFC6193 v liečbe pacientov s metastatickým kastročným rezistentným karcinómom prostaty

	kabazitaxel + prednizón n = 378	mitoxantrón + prednizón n = 377
Celkové prežívanie		

Počet úmrtí (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Medián prežívania (mesiace) (95% IS)	15,1 (14,1 – 16,3)	12,7 (11,6 – 13,7)
Pomer rizika (Hazard Ratio, HR) ¹ (95% IS)	0,70 (0,59 – 0,83)	
p-hodnota	< 0,0001	

¹HR odhadnutý pomocou Coxovho modelu; hodnota HR nižšia ako 1 v prospech kabazitaxelu

Graf 1: Kaplan-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% IS) 0,74 (0,64 – 0,86), $p < 0,0001$.

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

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

V progresii bolesti a v odpovedi na bolesť nebol medzi oboma skupinami štatisticky významný rozdiel.

V neinferiórnej, multicentrovej, multinárodnej, randomizovanej otvorenej štúdií (štúdia EFC11785) fázy III bolo randomizovaných 1 200 pacientov s metastatickým kastrochne 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 neinferiority 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, oproti dávke 25 mg/m² (HR 1,195; 95% IS: 1,025 až 1,393). Neboli zistené žiadne štatistické rozdiely v súvislosti s ďalšími sekundárnymi koncovými ukazovateľmi (PFS, odpoveď nádoru a odpoveď na bolesť, progresia nádoru a bolesti a štyri podkategórie FACT-P).

Tabuľka 4 – Celkové prežívanie v štúdií EFC11785, v skupine s kabazitaxelom 25 mg/m² oproti skupine 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% IS) (mesiace)	13,4 (12,19 až 14,88)	14,5 (13,47 až 15,28)
Pomer rizika ^a		
oproti CBZ25 + PRED	1,024	-
1-stranná 98,89 % UIS	1,184	-
1-stranná 95 % LIS	0,922	-

CBZ20 = kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 = kabazitaxel 25 mg/m², PRED = prednizón/prednizolón, IS = interval spoľahlivosti (*confidence interval*), LIS = dolná hranica intervalu spoľahlivosti (*lower bound of the confidence interval*), UIS = horná hranica intervalu spoľahlivosti (*upper bound of the confidence interval*)

^aPomer rizika sa odhaduje použitím Coxovho regresného modelu proporcionálneho rizika. Pomer rizika < 1 indikuje nižšie riziko kabazitaxelu 20 mg/m² oproti 25 mg/m².

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

Tabuľka 5 – Súhrn bezpečnostných údajov v skupine s kabazitaxelom 25 mg/m² oproti skupine s kabazitaxelom 20 mg/m² v štúdií EFC11785

	CBZ20+PRED n = 580	CBZ25+PRED n = 595
Medián počtu cyklov/ medián trvania liečby	6/18 týždňov	7/ 21 týždňov
Počet pacientov so zníženou dávkou n (%)	od 20 do 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) od 15 do 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	od 25 do 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) od 20 do 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) od 15 do 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Všetky stupne nežiaducich reakcií^a (%)		
hnačka	30,7	39,8
nauzea	24,5	32,1
únav	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
dysgeuzia	7,1	10,6
Nežiaduce reakcie ≥ 3. stupňa^b (%)		

klinická neutropénia	2,4	9,6
febrilná neutropénia	2,1	9,2
Hematologické abnormality^c (%)		
neutropénia $\geq$ 3. stupňa	41,8	73,3
anémia $\geq$ 3. stupňa	9,9	13,7
trombocytopenia $\geq$ 3. stupňa	2,6	4,2

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

^aNežiaduce reakcie všetkých stupňov s výskytom vyšším ako 10 %

^bNežiaduce reakcie $\geq$ 3. stupňa s výskytom vyšším ako 5 %

^cZaložené na laboratórnych hodnotách

V prospektívnej, medzinárodnej, randomizovanej a otvorenej štúdii fázy IV s aktívnym komparátorom (štúdia LPS14201/CARD) bolo 255 pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty (*metastatic castration resistant prostate cancer*, 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 odpoveď nádoru.

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

Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ: rPFS bol signifikantne dlhší pri kabazitaxeli 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).

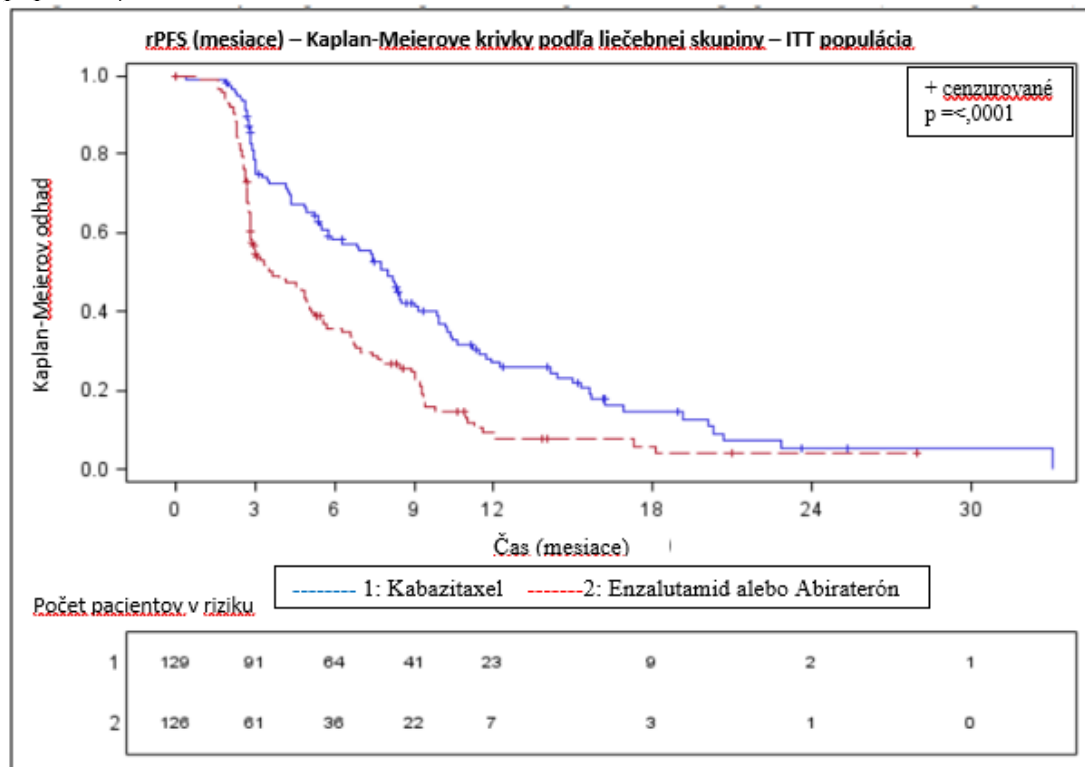
Tabuľka 6 – Účinnosť kabazitaxelu v štúdii CARD v liečbe pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty (*intent to-treat* analýza) – rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS)

	kabazitaxel + prednizón/prednizolón + G-CSF n = 129	liek zameraný na AR: abiraterón + prednizón/prednizolón alebo enzalutamid n = 126
Počet udalostí ku dňu ukončenia (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Medián rPFS (mesiace) (95% IS)	8,0 (5,7 až 9,2)	3,7 (2,8 až 5,1)
Pomer rizika (HR) (95% IS)	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 (ITT)

populácia)



Křížikom sú označené cenzurované údaje

Plánované analýzy rPFS založené na stratifikačných faktoroch pri randomizácii ukázali pomer rizika 0,61 (95% IS: 0,39 až 0,96) v podskupine pacientov, ktorí dostávali liek zameraný na AR pred docetaxelom a pomer rizika 0,48 (95% IS: 0,32 až 0,70) v podskupine 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 mesiacov v skupine s kabazitaxelom oproti 11,0 mesiacov v skupine s liekom zameraným na AR, HR 0,64, 95% IS: 0,46 až 0,89; $p = 0,008$), prežívanie bez progresie (4,4 mesiacov v skupine s kabazitaxelom 2,7 mesiacov v skupine s liekom zameraným na AR, HR 0,52; 95% IS: 0,40 až 0,68), potvrdená PSA odpoveď (36,3 % v skupine s kabazitaxelom oproti 14,3 % v skupine s liekom zameraným na AR, $p = 0,0003$) a najlepšia odpoveď nádoru (36,5 % v skupine s kabazitaxelom oproti 11,5 % v skupine s liekom zameraným na AR, $p = 0,004$).

Bezpečnostný profil kabazitaxelu 25 mg/m² pozorovaný v štúdiu CARD bol celkovo v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným v štúdiách TROPIC a PROSELICA (pozri časť 4.8). Výskyt nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupňa bol 53,2 % v skupine s kabazitaxelom oproti 46,0 % v skupine s liekom zameraným na AR. Výskyt závažných nežiaducich udalostí ≥ 3 . stupňa bol 31,7 % v skupine s kabazitaxelom oproti 37,1 % v skupine s liekom zameraným na AR. Pomer pacientov, ktorí natrvalo prerušili liečbu v štúdiu 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 pediatrickej populácie pre schválenú indikáciu karcinómu prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Kabazitaxel bol hodnotený v otvorenej multicentrovej štúdiu 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 dávke 30 mg/m² v monoterapii v pediatrickej populácii s rekurentným alebo refraktérnym difúznym vnútorným gliómom mozgového kmeňa a high- grade gliómom (HGG).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila u 170 pacientov vrátane pacientov s pokročilými solídnymi nádormi (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 infúzii 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 pokročilými solídnymi nádormi (n = 126) nebola pozorovaná veľká odchýlka vo vzťahu k proporcionálnosti 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, viazanie kabazitaxelu na ľudské sérové proteíny bolo 89 – 92 % a nebolo satureovateľné 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 prostredníctvom izoenzýmu CYP3A (80 % až 90 %). V ľudskej plazme cirkuluje ako hlavná zložka kabazitaxel. V plazme bolo zistených sedem metabolitov (vrátane 3 aktívnych metabolitov, ktoré vznikli z O-demetylácií), pričom hlavný tvoril 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 štúdii 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.

Nejestvuje 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 a warfarínu. *In vitro* kabazitaxel neinhiboval proteíny mnohopočetnej liekovej rezistencie (*Multidrug-Resistant Proteins*, MRP): MRP1 a MRP2 ani transportér organických katiónov (*Organic Cation Transporter*, OCT1). Kabazitaxel inhiboval transport sprostredkovaný P-glykoproteínom (PgP) (digoxín, vinblastín), proteínom rezistencie rakoviny prsníka (*Breast-Cancer-Resistant-Proteins*, BCRP) (metotrexát) a organickým aniónovým transportným polypeptidom (*Organic Anion Transporting Polypeptide*) OATP1B3 (CCK8) pri koncentráciách minimálne 15-násobne vyšších ako v klinických podmienkach, zatiaľ čo inhiboval transport OATP1B1 (estradiol-17β-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).

Vylučovanie

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 viaceré metabolity (76 % dávky), zatiaľ čo renálne vylučovanie kabazitaxelu a jeho metabolitov predstavuje menej ako 4 % dávky (2,3 % sa v nezmenenej podobe vylúči močom).

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pediatrickí pacienti

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

Porucha funkcie pečene

Kabazitaxel je eliminovaný predovšetkým metabolizáciou v pečeni.

Špecializovaná štúdia so 43 pacientami s rakovinou s poruchou funkcie pečene nepreukázala žiadny vplyv miernej (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5-násobok ULN alebo AST > 1,5-násobok ULN) alebo stredne závažnej (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 3-násobok ULN) poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku kabazitaxelu. Maximálna tolerovaná dávka (MTD) kabazitaxelu bola 20 a 15 mg/m² v uvedenom poradí.

U 3 pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 ULN) bolo pozorované zníženie klírensu o 39 % v porovnaní s pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene, čo naznačuje určitý vplyv závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku kabazitaxelu. MTD kabazitaxelu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nebola stanovená.

Na základe údajov o bezpečnosti a znášanlivosti by mala byť u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene dávka kabazitaxelu znížená (pozri časti 4.2, 4.4). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je Cabazitaxel Fresenius Kabi kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie 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 závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 30 až 50 ml/min) a 59 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 50 až 80 ml/min) bolo preukázané, že mierna až stredne závažná porucha funkcie obličiek nemá významný účinok na farmakokinetiku kabazitaxelu. Toto bolo potvrdené aj v špecializovanej porovnávacej farmakokinetickej štúdii u pacientov so 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 jednej 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 žlčového 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. V ľudských lymfocytoch *in vitro* nebol klastogenický (neindukoval štrukturálne chromozomálne aberácie, ale zvýšil počet polyploidných buniek) a v *in vivo* testoch indukoval zvýšenie počtu mikrojadier u potkanov. Tieto výsledky genotoxicity (aneugenickým mechanizmom) sú inherentné s farmakologickou aktivitou samotného liečiva (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 mechúrikov a atrofia semenotvorných kanálikov v semenníkoch a u psov bola pozorovaná testikulárna degenerácia (minimálna nekróza jednotlivých epitelových buniek v nadsemenníku). Expozície u zvierat boli podobné alebo nižšie ako 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 osifikácie skeletu. Expozície u zvierat boli nižšie ako u ľudí, ktorým boli podávané klinicky relevantné dávky kabazitaxelu. Kabazitaxel u potkanov prechádzal placentárnou bariérou.

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

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polysorbát 80
bezvodý etanol
kyselina citrónová

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky.

Po otvorení

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie a po otvorení sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Po finálnom zriedení v infúznom vaku/flaši

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku v obaloch bez obsahu PVC bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote 15 °C až 30 °C (vrátane 1 hodiny podávania infúzie) a 48 hodín pri uchovávaní v chladničke (vrátane 1 hodiny podávania infúzie).

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ a zvyčajne to nemá byť viac ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie neuskutočnilo na mieste s kontrolovanými a validovanými

aseptickými podmienkami.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie lieku po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml koncentráту v 6 ml tubulárnej injekčnej liekovke z číreho skla (typ I) uzatvorenej chlórbutylovou gumovou zátkou a utesnenej hliníkovým vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Cabazitaxel Fresenius Kabi má pripravovať a podávať len personál vyškolený na prácu s cytostatikami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s liekom. Tak, ako aj pri iných cytostatikách, je potrebné byť opatrný pri zaobchádzaní a príprave roztoku kabazitaxelu a zvážiť použitie oddelených priestorov, osobných ochranných prostriedkov (napr. rukavice) a dodržiavať postupy na prípravu cytostatík. Ak sa kabazitaxel v ktoromkoľvek kroku počas zaobchádzania s ním dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne umyte vodou.

Príprava na intravenózne podanie

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok nevyžaduje ŽIADNE predchádzajúce riedenie a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

NEPOUŽÍVAJTE spolu s inými liekmi obsahujúcimi kabazitaxel s inou koncentráciou kabazitaxelu. Cabazitaxel Fresenius Kabi obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu (najmenej 3 ml dodávaného objemu). Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie a má sa použiť okamžite. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte. Na podanie predpísanej dávky môže byť potrebné použiť viac injekčných liekoviek lieku Cabazitaxel Fresenius Kabi.

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

Proces riedenia pri príprave infúzneho roztoku sa má vykonať aseptickým spôsobom.

Príprava infúzneho roztoku

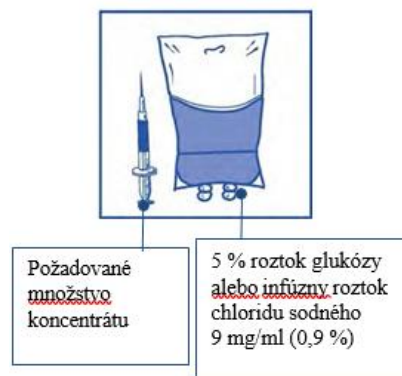
Krok 1.

Asepticky natiahnite požadované množstvo Cabazitaxelu Fresenius Kabi (ktorý obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu) kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou ihlou. Napríklad dávka 45 mg kabazitaxelu si vyžaduje 2,25 ml Cabazitaxelu Fresenius Kabi.



Krok 2

Vstreknite odobraný objem do sterilnej infúznej nádoby bez obsahu PVC obsahujúcej buď 5 % roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Koncentrácia infúzneho roztoku má byť medzi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml.



Krok 3

Odstráňte injekčnú striekačku a ručne premiešajte obsah infúzneho vaku alebo fľaše kývavým pohybom. Infúzny roztok je číry bezfarebný roztok.



Krok 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 má sa znehodnotiť.



Infúzny roztok sa má podať ihneď. Avšak čas použitia pri správnom uchovávaní môže byť dlhší, ak sú dodržané špeciálne podmienky popísané v časti 6.3.

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

Na prípravu a podávanie kabazitaxelu nepoužívajte infúzne vaky alebo fľaše obsahujúce PVC alebo polyuretánové infúzne súpravy.

Cabazitaxel Fresenius Kabi sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené.

Všetok nepoužitý liek a materiál použitý pri rekonštitúcii, riedení a podávaní sa musí zlikvidovať v súlade s nemocničnými postupmi pri zaobchádzaní s cytotoxickými látkami a v súlade s aktuálnou legislatívou o likvidácii nebezpečného materiálu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0318/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27.12.2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024