

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato mililitre yra 20 mg kabazitakselio (*cabazitaxelum*).

Viename 3 ml koncentrato flakone yra 60 mg kabazitakselio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vaistiniame preparate yra 395 mg/ml bevandenio etanolio, taigi kiekviename 3 ml flakone yra 1,185 mg bevandenio etanolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus bespalvis ar gelsvas, ar rusvai geltonas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Cabazitaxel Accord vartojama kartu su prednizonu ar prednizolonu į kastraciją nereaguojančiu metastazavusiu prostatos vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams, anksčiau gydytiems pagal schemą, į kurią buvo įtrauktas docetakselis, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kabazitakselį būtina infuzuoti specializuotuose gydymo citotoksiniiais preparatais skyriuose ir tik prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo antivėžiniais chemoterapiniais preparatais patirties. Būtina turėti įrangos ir priemonių sunkiai padidėjusio jautrumo reakcijai, pvz., hipotenzijai ir bronchų spazmui, gydyti (žr. 4.4 skyrių).

Parengtinis gydymas

Rekomenduojamą parengtinį gydymą būtina skirti likus mažiausiai 30 minučių iki kiekvienos kabazitakselio dozės infuzavimo. Į veną vartojama toliau išvardytų padidėjusio jautrumo reakcijų riziką ir sunkumą mažinančių vaistinių preparatų:

- antihistamininių preparatų (5 mg dekschlorfeniramino ar 25 mg difenhidramino, ar ekvivalentiško vaisto);
- kortikosteroido (8 mg deksametazono ar ekvivalentiško vaisto);
- H2 antagonistu (ranitidino ar ekvivalentiško vaisto) (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama profilaktika antiemetikais, jų pagal poreikį galima vartoti per burną arba į veną.

Gydymo metu būtina užtikrinti reikiamą paciento hidrataciją, siekiant išvengti tokių komplikacijų kaip inkstų nepakankamumas.

Dozavimas

Rekomenduojama kabazitakselio dozė yra 25 mg/m², ji infuzuojama į veną per 1 valandą kas 3 savaites, be to, gydymo metu kartu geriama 10 mg prednizono ar prednizolono paros dozė.

Dozės koregavimas

Dozę reikia koreguoti tuo atveju, jei pacientui atsiranda toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų (laipsniai atitinka Bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijus (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE 4.0)).

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas kabazitakseliu gydomiems pacientams atsiradus nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujamos reakcijos	Dozės keitimas
Ilgalaikė ≥ 3 laipsnio neutropenija (ilgiau kaip 1 savaitė), nepaisant tinkamo gydymo, įskaitant G-KSF	Gydymą atidėti, kol neutrofilų kiekis taps $> 1\,500$ ląstelių/mm ³ , tada kabazitakselio dozę sumažinti nuo 25 mg/m ² iki 20 mg/m ² .
Febrili neutropenija ar neutropeninė infekcija	Gydymą atidėti, kol sutrikimas sumažės ar išnyks ir neutrofilų kiekis taps $> 1\,500$ ląstelių/mm ³ , tada kabazitakselio dozę sumažinti nuo 25 mg/m ² iki 20 mg/m ² .
≥ 3 laipsnio viduriavimas ar išliekantis viduriavimas, nepaisant tinkamo gydymo, įskaitant skysčių ir elektrolitų papildymą.	Gydymą atidėti, kol sutrikimas sumažės ar išnyks, tada kabazitakselio dozę sumažinti nuo 25 mg/m ² iki 20 mg/m ² .
≥ 2 laipsnio periferinė neuropatija	Gydymą atidėti, kol sutrikimas sumažės, tada kabazitakselio dozę sumažinti nuo 25 mg/m ² iki 20 mg/m ² .

Jei bet kuri iš tokių reakcijų išlieka ir vartojant 20 mg/m² dozę, galima apsvarstyti dozės sumažinimo iki 15 mg/m² arba kabazitakselio vartojimo nutraukimo galimybę. Duomenų apie mažesnę kaip 20 mg/m² dozę vartojančius pacientus yra nedaug.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Tuo pat metu vartoti vaistinių preparatų, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai ar stiprūs inhibitoriai, turi būti vengiama. Tačiau, jei pacientui būtina kartu skirti stiprų CYP3A inhibitorių, reikia įvertinti būtinumą 25 % sumažinti kabazitakselio dozę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Specifinės pacientų grupės

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Kabazitakselis ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis nuo > 1 iki $\leq 1,5$ x viršutinė normos riba (VNR) arba aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas $> 1,5$ x VNR), kabazitakselio dozę reikia sumažinti iki 20 mg/m². Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, kabazitakselio reikia skirti vartoti atsargiai, be to, būtina atidžiai stebėti saugumo parametrus.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis nuo $> 1,5$ iki $\leq 3,0$ x VNR), maksimali toleruojama dozė (MTD) buvo 15 mg/m². Jei numatomas pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas, kabazitakselio dozė negali būti didesnė kaip 15 mg/m². Vis dėlto duomenų apie tokios dozės veiksmingumą yra nedaug.

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis > 3 x VNR), Cabazitaxel Accord gydyti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Pro inkstus kabazitakselio išskiriama labai mažai. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, tačiau gydymas hemodializėmis nereikalingas, dozės koreguoti nereikia. Pacientus, kurie serga terminalinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas (CL_{CR}) < 15 ml/min./1,73 m²), atsižvelgiant į jų būklę ir ribotus turimus duomenis, būtina gydyti atsargiai ir jų būklę gydymo metu atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi pacientai

Specifinio dozės koregavimo kabazitakseliu gydomiems senyviems pacientams nerekomenduojama (taip pat žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Kabazitakselis nėra skirtas vaikų populiacijai.

Kabazitakselio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Cabazitaxel Accord skirtas leisti į veną.

Nurodymai, kaip paruošti ir vartoti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje.

Negalima naudoti PVC infuzinių talpyklių ir poliuretano infuzinių rinkinių.

Kabazitakselio negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas kabazitakseliui, kitiems taksanams, polisorbitui 80 arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Neutrofilų kiekis mažesnis kaip $1\ 500/\text{mm}^3$.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis $> 3 \times \text{VNR}$).
- Tuo pat metu skiepijama vakcina nuo geltonosios karštinės (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Prieš kabazitakselio infuzavimą visiems pacientams būtina skirti parengtinį gydymą (žr. 4.2 skyrių). Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda padidėjusio jautrumo reakcijų, ypač pirmosios ir antrosios infuzijų metu. Padidėjusio jautrumo reakcijų gali atsirasti per kelias minutes nuo kabazitakselio infuzijos pradžios, todėl būtina turėti įrangos ir priemonių hipotenzijai ir bronchų spazmui gydyti. Gali atsirasti sunkių reakcijų, įskaitant generalizuotą išbėrimą ir eritemą, hipotenziją ir bronchų spazmą. Jeigu atsiranda sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, būtina nedelsiant nutraukti kabazitakselio infuziją ir pradėti tinkamą gydymą. Pacientų, kuriems atsirado padidėjusio jautrumo reakcija, gydymą kabazitakseliu reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Kaulų čiulpų slopinimas

Gali atsirasti kaulų čiulpų slopinimas, pasireiškiantis neutropenija, anemija, trombocitopenija arba pancitopenija (žr. „Neutropenijos rizika“ ir „Anemija“ 4.4 skyriuje toliau).

Neutropenijos rizika

Kabazitakseliu gydomiems pacientams profilaktikai galima skirti G-KSF, kaip nurodyta Amerikos klinikinės onkologijos draugijos (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*) gairėse ir (arba) galiojančiose įstaigos rekomendacijose, neutropenijos komplikacijų (febrilios neutropenijos, ilgalaikės neutropenijos ar neutropeninės infekcijos) rizikai sumažinti ar joms gydyti. Pirminę profilaktiką G-KSF reikia apsvarstyti, jei pacientas turi klinikinių didelės rizikos veiksnių (vyresnis kaip 65 metų, bloga funkcinė būklė, buvę febrilios neutropenijos epizodai, ekstenstyvus ankstesnis gydymas spinduliais, bloga mitybinė būklė ar kitos sunkios būklės), didinančių polinkį į ilgalaikės neutropenijos komplikacijų riziką. Nustatyta, kad G-KSF vartojimas mažina neutropenijos dažnį ir sunkumą. Neutropenija yra dažniausia nepageidaujama kabazitakselio reakcija (žr. 4.8 skyrių). Būtina tirti visų kraujo ląstelių kiekį kas savaitę 1 ciklo metu bei prieš kiekvieną gydymo ciklą po to, kad prireikus būtų galima koreguoti dozę.

Jei nepaisant tinkamo gydymo pasireiškia febrili ar ilgalaikė neutropenija, dozė turi būti sumažinta (žr. 4.2 skyrių).

Gydymą pakartotinai atnaujinti galima tik tada, kai neutrofilų kiekis vėl tampa $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ (žr. 4.3 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Simptomai, tokie kaip pilvo skausmas ir jautrumas, karščiavimas, nuolatinis vidurių užkietėjimas, viduriavimas kartu su neutropenija arba be jos, gali būti ankstyvieji sunkaus toksinio poveikio virškinimo traktui požymiai ir turi būti nedelsiant tiriami ir gydomi. Gali prireikti atidėti arba nutraukti gydymą kabazitakseliu.

Pykinimo, vėmimo, viduriavimo ir dehidratacijos rizika

Pacientus, kuriems po kabazitakselio vartojimo pasireiškia viduriavimas, galima gydyti įprastais vaistiniais preparatais nuo viduriavimo. Būtina imtis tinkamų priemonių pacientui rehidratuoti. Viduriavimas dažniau gali atsirasti pacientams, kurie buvo gydyti spinduliais pilvo ar dubens srityje. Dehidratacija dažniau atsiranda 65 metų ar vyresniems pacientams. Būtina imtis tinkamų priemonių pacientui rehidratuoti ir stebėti bei koreguoti elektrolitų, ypač kalio, koncentraciją serume. Jei yra ≥ 3 laipsnio viduriavimas, gali reikėti infuziją atidėti ar dozę sumažinti (žr. 4.2 skyrių). Jei pacientui atsiranda pykinimas ar vėmimas, tokį poveikį galima gydyti įprastiniais antiemetikais.

Sunkių virškinimo trakto reakcijų pasireiškimo rizika

Buvo gauta pranešimų apie virškinimo trakto (VT) kraujavimo ir perforacijos, žarnų nepraeinamumo, kolito (įskaitant pasibaigusį mirtimi) atvejus pacientams, gydytiems kabazitakseliu (žr. 4.8 skyrių). Patartina atsargiai gydyti pacientus, kuriems yra didžiausia virškinimo trakto komplikacijų rizika: t. y. tokius, kuriems yra neutropenija, kurie yra senyvo amžiaus, kurie kartu vartoja NVNU, trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų arba antikoagulantų, ir pacientus, kuriems anksčiau atlikta dubens radioterapija arba kuriems yra buvę virškinimo trakto ligų, tokių, kaip išopėjimas ir kraujavimas iš virškinimo trakto.

Periferinė neuropatija

Kabazitakselio vartojusiems pacientams buvo periferinės neuropatijos, periferinės sensorinės neuropatijos (pvz., parestezijų, disestezijų) ir periferinės motorinės neuropatijos atvejų. Kabazitakseliu gydomi pacientai turi žinoti, kad atsiradus neuropatijos simptomų (pvz., skausmui, deginimui, dilgčiojimui, tirpimui ar silpnumui), apie juos gydytojui būtina pasakyti prieš kiekvieną naują gydymo kursą. Gydytojas prieš kiekvieną gydymo kursą turi įvertinti, ar neatsirado ir ar nepasunkėjo neuropatija. Gydymas turi būti atidėtas iki tol, kol simptomai palengvės. Jei išlieka ≥ 2 laipsnio periferinė neuropatija, kabazitakselio dozę reikia mažinti nuo 25 mg/m² iki 20 mg/m² (žr. 4.2 skyrių).

Anemija

Kabazitakselio vartojantiems pacientams buvo anemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Hemoglobino ir hematokrito rodmenis reikia patikrinti prieš gydymą kabazitakseliu bei tuo atveju, jei pacientui atsiranda anemijos ar kraujo netekimo požymių ar simptomų. Pacientą, kurio hemoglobino rodmuo yra < 10 g/dl, rekomenduojama gydyti atsargiai bei imtis tinkamų priemonių, atsižvelgiant į klinikinę būklę.

Inkstų nepakankamumo rizika

Gauta pranešimų apie inkstų ligas, susijusias su sepsiu, sunkia dehidratacija, kurią sukėlė viduriavimas ar vėmimas, ir obstrukcine uropatija. Buvo inkstų nepakankamumo, įskaitant mirtiną, atvejų. Atsiradus inkstų nepakankamumui, būtina imtis tinkamų priemonių jo priežastiai nustatyti bei intensyviai gydyti.

Viso gydymo kabazitakseliu metu būtina užtikrinti tinkamą paciento hidrataciją. Pacientui reikia pasakyti, kad jis nedelsdamas praneštų apie bet kokią reikšmingą paros šlapimo tūrio pokytį. Kreatinino koncentraciją būtina tirti prieš gydymą, kartu su kiekvienu kraujo ląstelių kiekio tyrimu bei visada, kai pacientas praneša apie išskiriamo šlapimo kiekio pokytį. Jei atsiranda bet koks inkstų funkcijos pablogėjimas iki ≥ 3 laipsnio (pagal CTCAE 4.0) inkstų nepakankamumo, gydymą kabazitakseliu būtina nutraukti.

Kvėpavimo sutrikimai

Gauta pranešimų apie intersticinės pneumonijos ir (arba) pneumonito bei intersticinės plaučių ligos atvejus, kurie gali būti mirtini (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu atsiranda naujų su plaučiais susijusių simptomų arba pasunkėja esami, pacientus būtina atidžiai stebėti, nedelsiant iširti ir tinkamai gydyti. Gydomą kabazitakseliu rekomenduojama sustabdyti iki tol, kol bus nustatyta diagnozė. Ankstyvas palaikomųjų priemonių vartojimas gali padėti pagerinti būklę. Būtina atidžiai įvertinti gydymo kabazitakseliu atnaujinimo naudą.

Širdies aritmijų rizika

Gauta pranešimų apie širdies aritmijas, dažniausiai tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą (žr. 4.8 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų) yra didesnė tam tikrų nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir febrilią neutropeniją, rizika (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis $> 3 \times \text{VNR}$), Cabazitaxel Accord gydyti draudžiama (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis nuo > 1 iki $\leq 1,5 \times \text{VNR}$ arba $\text{AST} > 1,5 \times \text{VNR}$), dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sąveika

Stiprių CYP3A inhibitorių kartu skirti turi būti vengiama, kadangi gali didėti kabazitakselio koncentracija plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Jei stipraus CYP3A inhibitoriaus skyrimo kartu negalima išvengti, turi būti apgalvotas atidus toksiškumo stebėjimas ir kabazitakselio dozės mažinimas (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Stiprių CYP3A induktorių kartu skirti turi būti vengiama, kadangi gali mažėti kabazitakselio koncentracija plazmoje (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 1185 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 395 mg/ml. Toks kiekviename flakone esantis alkoholio kiekis atitinka 30 ml alaus ar 12 ml vyno. Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, nesukelia poveikio suaugusiesiems ir paaugliams, o poveikis vaikams, tikėtina, kad bus nepastebimas.

Vis dėl to, mažiems vaikams toks alkoholio kiekis gali daryti nedidelį poveikį, pavyzdžiui, sukelti mieguistumą. Alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, gali keisti kitų vaistinių preparatų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistinių preparatų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jeigu esate nėščia ar žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistinį preparatą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistinį preparatą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Šio vaistinio preparato 60 mg dozė vartojama suaugusiojo, sveriančio 70 kg, sukeltų 17 mg/kg etanolio suvartojimą, kuris gali padidinti alkoholio koncentraciją kraujyje (AKK) apytikriai iki 2,8 mg/100 ml. Palyginimui, suaugusiojo, išgėrusio taurę vyno arba 500 ml alaus, AKK reikšmė būna apytikriai 50 mg/100 ml.

Kontracepcijos priemonės

Vyrai gydymo kabazitakseliu metu ir 4 mėnesius po gydymo nutraukimo turi naudoti kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro tyrimų metu nustatyta, kad kabazitakselis daugiausia metabolizuojamas dalyvaujant CYP3A (80-90%) (žr. skyrių 5.2).

CYP3A inhibitoriai

Pakartotinai skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus ketokonazolo (400 mg kartą per parą) kabazitakselio klirensu sumažėjimas 20 % atitinkamai padidino AUC 25 %.

Dėl šios priežasties stiprių CYP3A inhibitorių (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo, klaritromicino, indinaviro, nefazodono, nelfinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, telitromicino, vorikonazolo) kartu skirti turi būti vengiama, kadangi gali didėti kabazitakselio koncentracija plazmoje. (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kartu skiriamas vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius aprepitantas neturėjo jokio poveikio kabazitakselio klirensui.

CYP3A induktoriai

Pakartotinai skiriant stipraus CYP3A induktoriaus rifampicino (600 mg kartą per parą) kabazitakselio klirensu padidėjimas 21 % atitinkamai sumažino AUC 17 %.

Dėl šios priežasties stiprių CYP3A induktorių (pvz., fenitoino, karbamazepino, rifampino, rifabutino, rifapentino, fenobarbitalio) kartu skirti turi būti vengiama, kadangi gali mažėti kabazitakselio koncentracija plazmoje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Be to, pacientai turi nevertoti paprastųjų jonažolių preparatų.

OAPP1B1

Nustatyta, kad *in vitro* kabazitakselis slopina organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. *Organic Anion Transport Polypeptides*) OAPP1B1 pernašos baltymus. Galima sąveika su OAPP1B1 substratais (pvz., statiniais, valsartanu, repaglinidu), ypač infuzijos metu (1 valandą) ir laikotarpiu iki 20 minučių po infuzijos pabaigos. OAPP1B1 substratų rekomenduojama vartoti likus 12 valandų iki infuzijos ar praėjus ne mažiau kaip 3 valandoms po jos.

Vakcinavimas

Pacientų, kurių imuninė sistema dėl gydymo chemoterapiniais preparatais yra nusilpusi, skiepijimas gyvomis ar gyvomis susilpnintomis vakcinomis gali sukelti sunkių ar mirtinų infekcinių ligų.

Kabazitakseliu gydomų pacientų gyvomis susilpnintomis vakcinomis skiepyti turi būti vengiama.

Vakcinomis, kuriose yra žuvusių ar neaktyvių sukėlėjų, skiepyti galima, tačiau reakcija į jas gali būti susilpnėjusi.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kontracepcijos priemonės

Dėl genotoksinio kabazitakselio poveikio pavojaus (žr. 5.3 skyrių) vyrai gydymo kabazitakseliu metu ir 4 mėnesius po gydymo nutraukimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie kabazitakselio vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, jei vartojamos patelei toksinį poveikį sukeliančios dozės (žr. 5.3 skyrių), ir kad kabazitakselis prasiskverbia placentos barjerą (žr. 5.3 skyrių). Nėščių moterų ekspozicija kabazitakseliu, kaip ir kitokiais citotoksinais preparatais, gali sukelti vaisiaus pažeidimą. Kabazitakselis nėra skirtas vartoti moterims.

Žindymas

Turimi farmakokinetikos gyvūnų organizme duomenys rodo, kad kabazitakselio ir jo metabolitų išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad kabazitakselis sukelia poveikį žiurkių ir šunų patinų reprodukcinėi sistemai, tačiau funkcinio poveikio vaisingumui nebūna (žr. 5.3 skyrių). Vis dėlto, atsižvelgiant į farmakologinį taksanų aktyvumą, jų galimą genotoksinį poveikį, pasireiškiantį aneugeniniu mechanizmu, bei tyrimų su gyvūnais metu nustatytą kelių šios klasės darinių poveikį vislumui, poveikio vyrų vaisingumui atmesti negalima.

Vyrams, gydomiems kabazitakseliu, rekomenduojama pasitarti dėl spermų užkonservavimo prieš gydymą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kabazitakselis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, kadangi gali sukelti nuovargį ir galvos svaigimą. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei gydymo metu atsiranda minėtų nepageidaujamų reakcijų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Gydymo kabazitakseliu kartu su prednizonu ar prednizolonu saugumas vertintas 3 atsitiktinių imčių atvirų kontroliuotų tyrimų (TROPIC, PROSELICA ir CARD), kuriuose iš viso 1092 pacientai, sirgę į kastraciją nereaguojančiu metastazavusiu prostatos vėžiu, kartą kas 3 savaites vartojo 25 mg/m² kabazitakselio dozę, metu. Pacientams taikytų gydymo kabazitakseliu kursų mediana buvo 6-7.

Šių 3 tyrimų apibendrintos analizės metu nustatytas dažnis yra nurodomas toliau lentelės forma.

Dažniausios visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (99,0 %), leukopenija (93,0 %), neutropenija (87,9 %), trombocitopenija (41,1 %) ir viduriavimas (42,1 %), nuovargis (25,0 %) ir astenija (15,4 %). Dažniausios ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, atsiradusios ne mažiau kaip 5 % pacientų, buvo neutropenija (73,1 %), leukopenija (59,5 %), anemija (12,0 %), febrili neutropenija (8,0 %) ir viduriavimas (4,7 %).

Gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis kabazitakselio vartojantiems pacientams visų 3 tyrimų metu buvo panašus (18,3 % TROPIC, 19,5 % PROSELICA ir 19,8 % CARD tyrimų metu). Dažniausios ($> 1,0$ %) nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas kabazitakselio vartojimas, buvo hematurija, nuovargis ir neutropenija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje išvardytos reakcijos suskirstytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir atsiradimo dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų sunkumas suskirstytas pagal CTCAE 4.0 (≥ 3 laipsnis = $G \geq 3$). Dažnio atvejai, apskaičiuoti įvertinus visų sunkumo laipsnių reakcijas ir apibūdinami taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos ir hematologiniai nukrypimai, atsiradę vartojant kabazitakselio kartu su prednizonu ar prednizolonu, apibendrinta analizė (n = 1092)

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų sunkumo laipsnių n (%)			≥ 3 laipsnio n (%)
		Labai dažni	Dažni	Nedažni	
Infekcijos ir infestacijos	Neutropeninė infekcija / sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septinis šokas			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celiulitas			8 (0,7)	3 (0,3)
	Šlapimo takų infekcija		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripas		22 (2,0)		0
	Cistitas		22 (2,0)		2 (0,2)
	Viršutinių kvėpavimo takų		23 (2,1)		0

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų sunkumo laipsnių n (%)			≥ 3 laipsniai n (%)
		Labai dažni	Dažni	Nedažni	
	infekcija				
	Juostinė pūslelinė		14 (1,3)		0
	Kandidozė		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemija ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenija ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenija ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febrili neutropenija		87 (8,0)		87 (8,0)
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas			7 (0,6)	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehidratacija		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglikemija		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipokalemija			8 (0,7)	2 (0,2)
Psichikos sutrikimai	Nemiga		45 (4,1)		0
	Nerimas		13 (1,2)		0
	Konfūzinė būklė		12 (1,1)		2 (0,2)
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija		64 (5,9)		0
	Skonio pojūčio sutrikimas		56 (5,1)		0
	Periferinė neuropatija		40 (3,7)		2 (0,2)
	Periferinė sensorinė neuropatija		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatija			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezija		46 (4,2)		0
	Hipoestezija		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Svaigulys		63 (5,8)		0
	Galvos skausmas		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargija		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Išialgija			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Akių sutrikimai	Konjunktyvitas		11 (1,0)		0
	Sustiprėjęs ašarojimas		22 (2,0)		0
Ausų ir labirintų sutrikimai	Spengimas ausyse			7 (0,6)	0
	Galvos sukimasis		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Širdies sutrikimai*	Prieširdžių virpėjimas		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachikardija		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija		38 (3,5)		5 (0,5)
	Giliųjų venų trombozė		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertenzija		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatinė hipotenzija			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kraujo samplūdis į veidą		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Paraudimas			9 (0,8)	0

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų sunkumo laipsnių n (%)			≥ 3 laipsniai n (%)
		Labai dažni	Dažni	Nedažni	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dispneja		97 (8,9)		9 (0,8)
	Kosulys		79 (7,2)		0
	Burnos ir ryklės skausmas		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumonija		26 (2,4)		16 (1,5)
	Plaučių embolija		30 (2,7)		23 (2,1)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	460 (42,1)			51 (4,7)
	Pykinimas	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vėmimas	207 (19,0)			14 (1,3)
	Vidurių užkietėjimas	202 (18,5)			8 (0,7)
	Pilvo skausmas		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsija		53 (4,9)		0
	Viršutinės pilvo dalies skausmas		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemorojus		22 (2,0)		0
	Gastroezofaginio reflukso liga		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Tiesiosios žarnos kraujavimas		14 (1,3)		4 (0,4)
	Burnos džiūvimas		19 (1,7)		2 (0,2)
	Pilvo tempimas		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatitas		46 (4,2)		2 (0,2)
		Žarnų nepraeinamumas*			7 (0,6)
	Gastritas			10 (0,9)	0
	Kolitas*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Virškinimo trakto perforacija			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Kraujavimas iš virškinimo trakto			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija		80 (7,3)		0
	Odos sausumas		23 (2,1)		0
	Eritema			8 (0,7)	0
	Nagų sutrikimas		18 (1,6)		0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgija		88 (8,1)		9 (0,8)
	Galūnių skausmas		76 (7,0)		9 (0,8)
	Raumenų spazmai		51 (4,7)		0
	Mialgija		40 (3,7)		2 (0,2)
	Su griaučiais ir raumenimis susijęs krūtinės skausmas		34 (3,1)		3 (0,3)
	Raumenų silpnumas		31 (2,8)		1 (0,2)
	Šono skausmas		17 (1,6)		5 (0,5)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Ūminis inkstų nepakankamumas		21 (1,9)		14 (1,3)
	Inkstų nepakankamumas			8 (0,7)	6 (0,5)

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų sunkumo laipsnių n (%)			≥ 3 laipsniai n (%)
		Labai dažni	Dažni	Nedažni	
	Dizurija		52 (4,8)		0
	Inkstų kolika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematurija	205 (18,8)			33 (3,0)
	Poliakiurija		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefrozė		25 (2,3)		13 (1,2)
	Šlapimo susilaikymas		36 (3,3)		4 (0,4)
	Šlapimo nelaikymas		22 (2,0)		0
	Šlapimtakių obstrukcija			8 (0,7)	6 (0,5)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dubens srities skausmas		20 (1,8)		5 (0,5)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenija	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pireksija		90 (8,2)		5 (0,5)
	Periferinė edema		96 (8,8)		2 (0,2)
	Gleivinės uždegimas		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Skausmas		36 (3,3)		7 (0,6)
	Krūtinės skausmas		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edema			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Šaltkrėtis		12 (1,1)		0
	Bendrasis negalavimas		21 (1,9)		0
Tyrimai	Kūno svorio mažėjimas		81 (7,4)		0
	Aspartato aminotransferazės koncentracijos padidėjimas		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminazių koncentracijos padidėjimas			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a remiantis laboratoriniais duomenimis

* daugiau aprašyta žemiau

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Neutropenija ir susiję klinikiniai reiškiniai

Nustatyta, kad G-KSF vartojimas mažina neutropenijos dažnį ir sunkumą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). ≥ 3 laipsnio neutropenijos (remiantis laboratoriniais duomenimis) dažnis skyrėsi priklausomai nuo G-KSF vartojimo ir buvo nuo 44,7 % iki 76,7 % (mažiausias dažnis praneštas skiriant profilaktiką G-KSF). Taip pat ≥ 3 laipsnio febrilios neutropenijos dažnis svyravo nuo 3,2 % iki 8,6 %.

Apie neutropenines komplikacijas (įskaitant febrilią neutropeniją, neutropeninę infekciją / sepsį ir neutropeninį kolitą), kurios kai kuriais atvejais buvo mirtinos, pranešta 4,0 % pacientų, kuriems taikyta pirminė profilaktika G-KSF, ir 12,8 % pacientų, kuriems tokia profilaktika netaikyta.

Širdies sutrikimai ir aritmijos

Apibendrinta analizė parodė, kad apie širdies sutrikimus pranešta 5,5 % pacientų, iš jų 1,1 % atsirado ≥ 3 laipsnio širdies aritmija. Tachikardijos dažnis kabazitakseliu gydytiems pacientams buvo 1,0 %, iš jų mažiau kaip 0,1 % jis buvo ≥ 3 laipsnio. Prieširdžių virpėjimo dažnis buvo 1,3 %. Apie su širdies nepakankamumu susijusius reiškinius pranešta 2 pacientams (0,2 %), iš jų vienas buvo mirtinas. Pranešta apie mirtiną skilvelių virpėjimą 1 pacientui (0,3%) ir širdies sustojimą 3 pacientams (0,5 %). Tyrėjas šių atvejų su vaistiniu preparatu nesiejo.

Hematurija

Apibendrinta analizė parodė, kad visų laipsnių hematurijos dažnis vartojant 25 mg/m² dozę buvo 18,8 % (žr. 5.1 skyrių). Kaip dokumentuota, beveik pusei atvejų nustatyta papildomų sutrikimą sukelti galėjusių priežasčių, tokių kaip ligos progresavimas, instrumentinės procedūros, infekcija ir gydymas antikoagulantais, NVNU ar acetilsalicilo rūgštimi.

Kiti laboratoriniai nukrypimai

Apibendrinta analizė parodė, kad ≥ 3 laipsnio anemijos bei AST, ALT aktyvumo ir bilirubino koncentracijos padidėjimo (remiantis nenormaliais laboratoriniais rodmenimis) dažnis buvo atitinkamai 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % ir 0,5 %.

Virškinimo trakto sutrikimai

Pastebėta kolito (įskaitant enterokolitą ir neutropeninį enterokolitą) ir gastrito atvejų. Taip pat gauta pranešimų apie kraujavimo iš virškinimo trakto, virškinimo trakto perforacijos ir žarnų nepraeinamumo (žarnų obstrukcijos) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Kvėpavimo sutrikimai

Gautų pranešimų apie intersticinės pneumonijos ir (arba) pneumonito bei intersticinės plaučių ligos atvejus, kurie kartais baigėsi mirtimi, dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis) (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažnai pranešta apie spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno sukeltą cistitą, įskaitant hemoraginį cistitą.

Vaikų populiacija

Žr. 4.2 skyrių.

Kitos specifinės pacientų grupės

Senyvi pacientai

Prostatos vėžio tyrimuose iš 1092 kabazitakselio 25 mg/m² dozė gydytų pacientų 755 pacientai buvo 65 metų ar vyresni, iš jų 238 buvo vyresni kaip 75 metų. Toliau išvardytos nehematologinės nepageidaujamos reakcijos, 65 metų ir vyresniems pacientams atsiradusios $\geq 5\%$ dažniau nei jaunesniems pacientams: nuovargis (33,5 % ir 23,7 %), astenija (23,7 % ir 14,2 %), vidurių užkietėjimas (20,4 % ir 14,2 %) ir dispnėja (10,3 % ir 5,6 %). Neutropenija (90,9 % ir 81,2 %) ir trombocitopenija (48,8 % ir 36,1 %) 65 metų ir vyresniems pacientams taip pat atsirado 5% dažniau nei jaunesniems pacientams. Pranešimų apie ≥ 3 laipsnio neutropeniją ir febrilią neutropeniją dažnio skirtumas abiejose amžiaus grupėse buvo didžiausias (atitinkamai 14 % ir 4 % didesnis ≥ 65 metų pacientams, palyginus su < 65 metų pacientais) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Kabazitakselio priešnuodis nežinomas. Tikėtinos perdozavimo komplikacijos yra nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip kaulų čiulpų slopinimas ir virškinimo trakto sutrikimai, paūmėjimas. Perdozavusį pacientą būtina gydyti specializuotame skyriuje ir atidžiai stebėti jo būklę. Pacientą būtina pradėti gydyti G-KSF kiek įmanoma greičiau po to, kai sužinota, kad perdozuota. Reikia imtis kitokių simptominių priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, taksanai, ATC kodas – L01CD04

Veikimo mechanizmas

Kabazitakselis yra antineoplastinė medžiaga, kurio veikimas pagrįstas ląstelės mikrovamzdelių tinklo suardymu. Kabazitakselis jungiasi prie tubulino ir skatina jo kaupimąsi mikrovamzdeliuose bei slopina atsiskyrimą. Dėl šios priežasties mikrovamzdeliai stabilizuojami ir taip slopinamos mitozinės ir interfazinės ląstelių funkcijos.

Farmakodinaminis poveikis

Kabazitakseliui būdingas plataus poveikio antinavikinis aktyvumas prieš pelėms persodintus progresavusius žmogaus navikus. Kabazitakselis sukelia poveikį docetakseliui jautriems navikams. Be to, kabazitakselis sukelia poveikį navikų modeliams, nejautriems chemoterapijai, įskaitant docetakselį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kabazitakselio, vartojamo kartu su prednizonu ar prednizolonu, efektyvumas ir saugumas vertinti atsitiktinių imčių atviro tarptautinio daugiacentrio III fazės tyrimo (tyrimo EFC6193), kuriame dalyvavo į kastraciją nereaguojančių metastazavusių prostatos vėžiu sirgę pacientai, anksčiau gydyti pagal schemą, į kurią buvo įtrauktas docetakselis, metu.

Pagrindinė vertinamojo tyrimo baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI).

Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP, apibūdinamas kaip laikas nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki naviko progresavimo, prostatai specifinio antigeno (PSA) progresavimo, skausmo progresavimo ar mirties nuo bet kokios priežasties, priklausomai nuo to, koks įvykis įvyksta pirmiau), naviko reakcijos dažnis atsižvelgiant į Standžiojo naviko reakcijos vertinimo kriterijus (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), PSA progresavimas (apibrėžiamas kaip padidėjimas $\geq 25\%$ arba $> 50\%$ atitinkamai pacientams, kurių PSA nereagavo ar reagavo), PSA reakcija (PSA koncentracijos serume sumažėjimas mažiausiai 50%), skausmo progresavimas (vertintas naudojant Esamo skausmo intensyvumo (*Present Pain Intensity*, PPI) skalę iš McGill-Melzack klausimyno ir Analgezijos skalę (AS) ir skausmo reakcija (apibūdinta kaip 2 balais didesnis sumažėjimas nuo pradinės PPI medianos kartu nepadidėjant AS arba sumažėjimas $\geq 50\%$ nuo pradinio vidutinio AS įvertinimo vartojant analgetikų ir nesustiprėjant skausmui).

Iš viso 755 pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo gydomi arba injekuojant 25 mg/m² kabazitakselio į veną kas 3 savaites, iš viso ne daugiau kaip 10 kursų, kartu gerta 10 mg prednizono ar prednizolono (n=378), arba leidžiant 12 mg/m² mitoksantrono į veną kas 3 savaites, iš viso ne daugiau kaip 10 kursų, kartu gerta 10 mg prednizono ar prednizolono (n=377).

Į šį tyrimą buvo įtraukti vyresni kaip 18 metų pacientai, sirgę į kastraciją nereaguojančiu metastazavusiu prostatos vėžiu arba įvertinamu pagal RECIST kriterijus, arba neišmatuojamu, tačiau su didėjančia PSA koncentracija arba atsirandančiais naujais pažeidimais, su Rytų kooperatinės onkologijos grupės (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) funkcinės būklės įvertinimais nuo 0 iki 2. Neutrofilų kiekis turėjo būti $> 1\ 500/\text{mm}^3$, trombocitų kiekis $> 100\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobino rodmuo $> 10\ \text{g/dl}$, kreatinino koncentracija $< 1,5 \times \text{VNR}$, bendrojo bilirubino koncentracija $< 1 \times \text{VNR}$, AST ir ALT aktyvumas $< 1,5 \times \text{VNR}$.

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sirgę staziniu širdies nepakankamumu ar ištikti infarkto paskutinių 6 mėnesių laikotarpiu, bei pacientai, sirgę nekontroliuojama širdies aritmija, krūtinės angina ir (arba) hipertenzija.

Demografiniai duomenys, įskaitant amžių, rasę ir ECOG funkcinę būklę (nuo 0 iki 2), gydymo grupėse buvo panašūs. Kabazitakseliu gydytų pacientų vidutinis amžius buvo 68 metai (46-92 metai), 83,9% pacientų buvo baltaodžiai, 6,9% – azijiečiai / rytiečiai, 5,3% – juodaodžiai, 4% – kitokios rasės.

Gydymo kursų skaičiaus mediana buvo 6 kabazitakseliu ir 4 mitoksantronu gydytų pacientų grupėse. Pacientų, kurie užbaigė tyrimo gydymą (10 kursų), buvo 29,4% ir 13,5% (atitinkamai kabazitakselio ir lyginamosios grupės pacientų).

Kabazitakseliu gydytų pacientų bendrasis išgyvenamumas buvo reikšmingai ilgesnis nei mitoksantrono vartojusių pacientų (atitinkamai 15,1 mėnesio ir 12,7 mėnesio), o mirties rizika sumažėjo 30%, palyginti su mitoksantronu gydytų pacientų (žr. 3 lentelę ir 1 paveikslą).

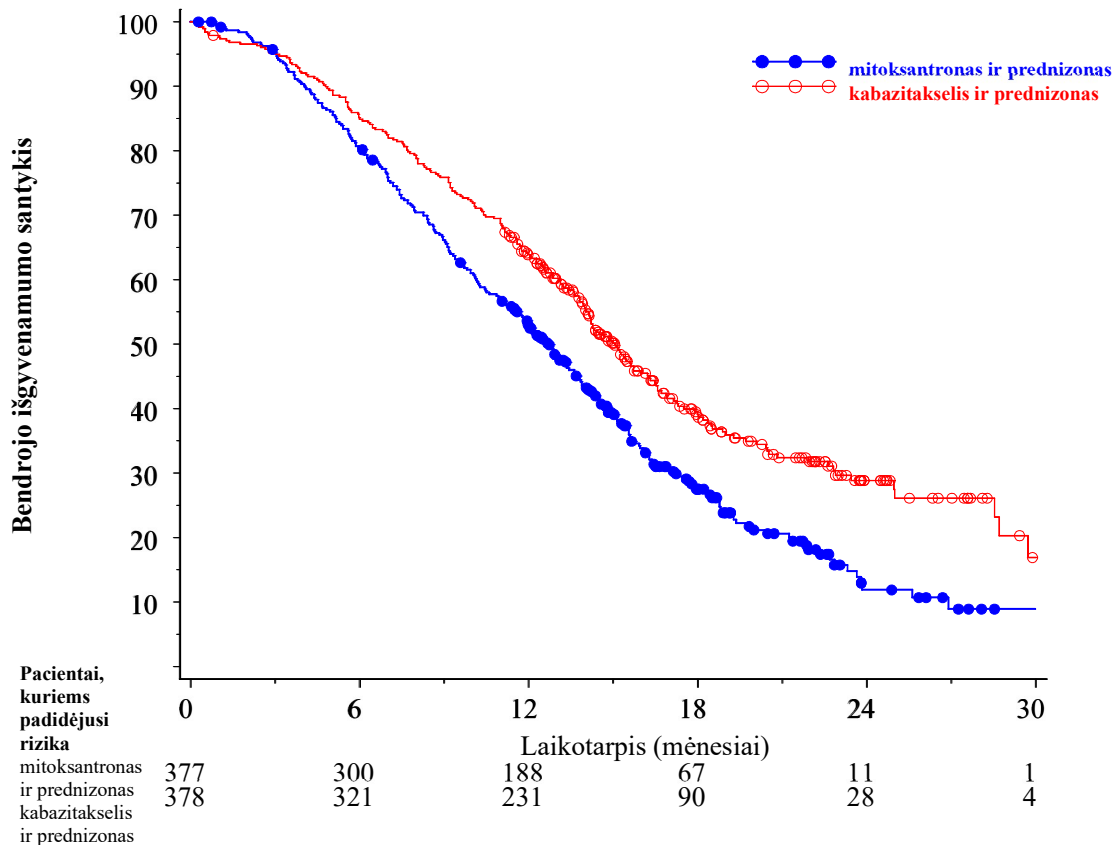
Pogrupyje, kurį sudarė 59 pacientai, vartoto docetakselio kumuliacinė dozė buvo $< 225\ \text{mg/m}^2$ (29 pacientai gydyti kabazitakseliu, 30 mitoksantronu). Bendrasis šių grupių pacientų išgyvenamumas reikšmingai nesiskyrė (RS (95% PI) 0,96 (0,49-1,86)).

3 lentelė. Kabazitakselio efektyvumas tyrimo EFC6193 metu gydant į kastraciją nereaguojančiu metastazavusiu prostatos vėžiu sergančius pacientus

	Kabazitakselis + prednizonas n=378	mitoksantronas + prednizonas n=377
Bendrasis išgyvenamumas		
Mirusių pacientų skaičius (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95% PI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Rizikos santykis (RS) ¹ (95% PI) p reikšmė	0,70 (0,59-0,83)	$< 0,0001$

¹RS vertintas naudojant Cox modelį; rizikos santykis mažiau kaip 1 kabazitakselio naudai

1 paveikslas. Kaplan Meier bendrojo išgyvenamumo kreivės (EFC6193)



IBLP kabazitakselį vartojusiųjų grupėje buvo geresnis nei mitoksantrono vartojusiųjų grupėje, atitinkamai 2,8 (2,4-3,0) mėnesio ir 1,4 (1,4-1,7) mėnesio, RS (95% PI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Naviko reakcijos dažnis buvo reikšmingai didesnis kabazitakseliu gydytiems pacientams nei mitoksantrono vartojusiems pacientams: atitinkamai 14,4% (95% PI: 9,6-19,3) ir 4,4% (95% PI: 1,6-7,2), $p=0,0005$.

Antrinių PSA vertinamųjų baigčių analizė parodė palankesnius rezultatus kabazitakseliu gydytų pacientų grupėje. PSA progresavimo mediana buvo 6,4 mėnesio (95% PI: 5,1-7,3) kabazitakselio vartojusiems pacientams ir 3,1 mėnesio (95% PI: 2,2-4,4) mitoksantrono vartojusiems pacientams, RS 0,75 mėnesio (95% PI 0,63-0,90), $p=0,0010$. PSA reakcija buvo 39,2% kabazitakseliu gydytiems pacientams (95% PI: 33,9-44,5) ir 17,8% mitoksantrono vartojusiems pacientams (95% PI: 13,7-22,0), $p=0,0002$.

Vertinant skausmo progresavimą ir skausmo reakciją, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo grupių nebuvo.

Nenusileidimo (*non-inferiority*), daugiacentriame, daugianacionaliniame, atsitiktinių imčių, atvirame III fazės tyrime (EFC11785 tyrime) 1200 pacientų, sergančių į kastraciją nereaguojančiu metastazavusiu prostatos vėžiu ir jau gydytų taikant gydymo schemą, kai vienas iš vartojamų vaistinių preparatų yra docetakselis, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo 25 mg/m² (n=602) arba 20 mg/m² (n=598) kabazitakselio dozę. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI).

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis tikslas, t. y. buvo įrodytas 20 mg/m² kabazitakselio dozės poveikio nenusileidimas 25 mg/m² dozės poveikiui (žr. 4 lentelę). Statistiškai reikšmingai didesnei procentinei daliai pacientų ($p < 0,001$) PSA reakcija pasireiškė 25 mg/m² grupėje (42,9%), palyginti su 20 mg/m² grupe (29,5%). PSA progresavimo rizika buvo statistiškai reikšmingai didesnė 20 mg/m²

dozę vartojusiems pacientams, palyginti su 25 mg/m² dozę vartojusiais pacientais (RS 1,195; 95% PI: 1,025-1,393). Kitos antrinės vertinamosios baigtys (IBLP, naviko ir skausmo reakcija, naviko ir skausmo progresavimas bei keturios FACT-P subkategorijos) statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

1 lentelė. Bendrasis išgyvenamumas EFC11785 tyrimo metu 25 mg/m² kabazitakselio dozės grupėje, palyginti su 20 mg/m² kabazitakselio dozės grupe (*intent-to-treat* analizė) – pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Bendrasis išgyvenamumas		
Mirusių pacientų skaičius, n (%)	497 (83,1%)	501 (83,2%)
Išgyvenamumo mediana (95% PI) (mėnesiai)	13,4 (12,19-14,88)	14,5 (13,47-15,28)
Rizikos santykis ^a		
palyginti su CBZ25+PRED	1,024	-
vienpusė 98,89% VPI	1,184	-
vienpusė 95% API	0,922	-

CBZ20 = kabazitakselis 20 mg/m², CBZ25 = kabazitakselis 25 mg/m², PRED = prednizonas/prednizolonas

PI = pasikliautinieji intervalai, API = apatinė pasikliautinųjų intervalų riba, VPI = viršutinė pasikliautinųjų intervalų riba

^a Rizikos santykis apskaičiuotas naudojant Cox proporcinės rizikos regresijos modelį. Rizikos santykis < 1 rodo mažesnę riziką vartojant 20 mg/m² kabazitakselio dozę, palyginti su 25 mg/m² doze.

EFC11785 tyrimo metu nustatytos 25 mg/m² kabazitakselio dozės saugumo savybės kokybiniu ir kiekybiniu požiūriu atitiko savybes, nustatytas EFC6193 tyrimo metu. EFC11785 tyrimo metu nustatytos palankesnės 20 mg/m² kabazitakselio dozės saugumo savybės.

5 lentelė. EFC11785 tyrimo 25 mg/m² kabazitakselio dozės ir 20 mg/m² kabazitakselio dozės grupių saugumo duomenų apibendrinimas

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Ciklų skaičiaus mediana/ gydymo trukmės mediana	6/ 18 savaičių	7/ 21 savaitė
Skaičius pacientų, kuriems buvo sumažinta dozė n (%)	Nuo 20 iki 15 mg/m ² : 58 (10,0%) Nuo 15 iki 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	Nuo 25 iki 20 mg/m ² : 128 (21,5%) Nuo 20 iki 15 mg/m ² : 19 (3,2%) Nuo 15 iki 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos^a (%)		
Viduriavimas	30,7	39,8
Pykinimas	24,5	32,1
Nuovargis	24,7	27,1
Hematurija	14,1	20,8
Astenija	15,3	19,7
Sumažėjęs apetitas	13,1	18,5
Vėmimas	14,5	18,2
Vidurių užkietėjimas	17,6	18,0
Nugaros skausmas	11,0	13,9
Kliniškai pasireiškianti neutropenija	3,1	10,9
Šlapimo takų infekcija	6,9	10,8
Periferinė sensorinė neuropatija	6,6	10,6
Disgeuzija	7,1	10,6
≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos^b (%)		
Kliniškai pasireiškianti neutropenija	2,4	9,6
Febrili neutropenija	2,1	9,2
Hematologiniai nukrypimai^c (%)		
≥ 3 laipsnio neutropenija	41,8	73,3
≥ 3 laipsnio anemija	9,9	13,7
≥ 3 laipsnio trombocitopenija	2,6	4,2

CBZ20 = kabazitakselis 20 mg/m², CBZ25 = kabazitakselis 25 mg/m², PRED = prednizonas/prednizolonas

a Visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis buvo didesnis kaip 10%

a ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis buvo didesnis kaip 5%

b Remiantis laboratoriniais rodmenimis

Į perspektyvinį, daugianacionalinį, atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuotą atvirą IV fazės tyrimą (LPS14201/CARD tyrimą) įtraukti į kastraciją nereaguojančiu metastazavusiu prostatos vėžiu (angl. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) sirgę 255 pacientai, anksčiau bet kokia tvarka gydyti pagal schemą, į kurią buvo įtrauktas docetakselis, ir AR veikiančiu vaistiniu preparatu (abirateronu ar enzalutamidu, kai liga progresavo 12 mėnesių laikotarpiu nuo gydymo pradžios), buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir buvo gydomi arba kas 3 savaites vartojama 25 mg/m² kabazitakselio doze, kartu vartojant 10 mg prednizono ar prednizolono paros dozę (n = 129), arba AR veikiančiais vaistiniais preparatais (abirateronu 1000 mg vieną kartą per parą kartu su du kartus per parą vartojama 5 mg prednizono ar prednizolono doze arba kartą per parą vartojama 160 mg enzalutamido doze) (n = 126). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (IBRLP) pagal Prostatos vėžio darbo grupės-2 (angl. *Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2) apibūdinimą. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo, PSA reakcija ir naviko reakcija.

Demografiniai ir ligos duomenys gydymo grupėse buvo panašūs. Tyrimo pradžioje bendroji amžiaus mediana buvo 70 metų, 95 % pacientų ECOG funkcinės būklės įvertinimas buvo 0-1 ir *Gleason* skalės įvertinimo mediana buvo 8. Šešiasdešimt vienas procentas (61 %) jau buvo gydyti AR veikiančiu vaistiniu preparatu po docetakselio vartojimo ar prieš jį.

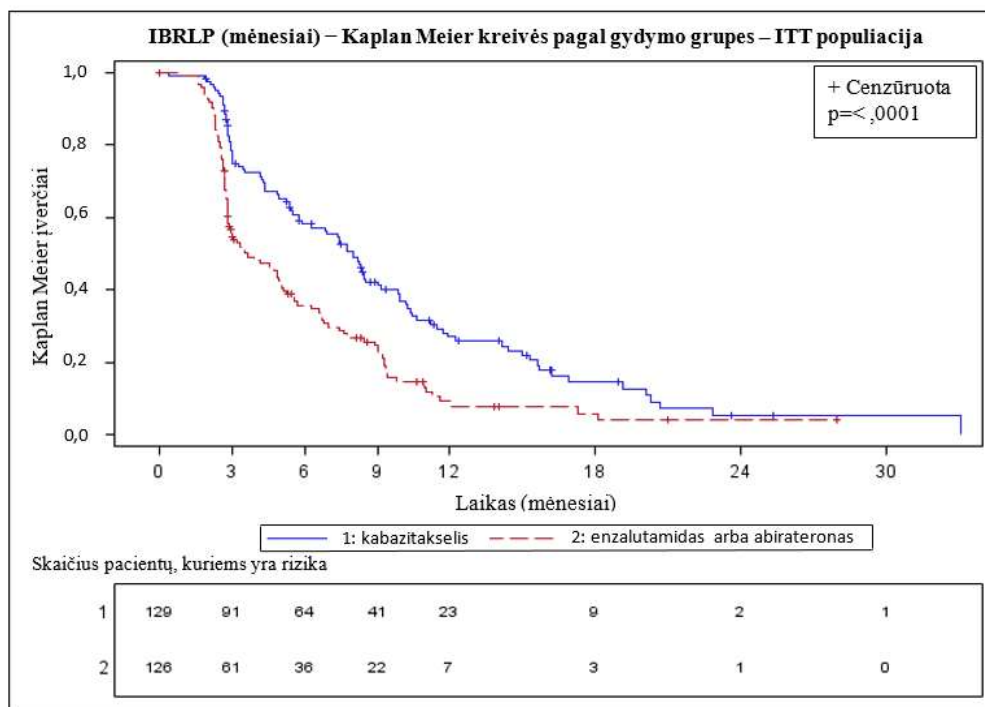
Tyrimo metu buvo įrodytas poveikis pagrindinei vertinamajai baigčiai: IBRLP buvo reikšmingai ilgesnis vartojant kabazitakselio, palyginti su AR veikiančiu vaistiniu preparatu (atitinkamai 8,0 mėnesio ir 3,7 mėnesio), o radiografinio progresavimo rizika sumažėjo 46 %, palyginti su AR veikiančiu vaistiniu preparatu (žr. 6 lentelę ir 2 paveikslą).

6 lentelė. Kabazitakselio veiksmingumas CARD tyrimo metu gydant į kastraciją nereaguojančių metastazavusių prostatos vėžiu sergančius pacientus (*intent-to-treat* analizė) – išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (IBRLP)

	Kabazitakselis + prednizonas arba prednizolonas + G-KSF n = 129	AR veikiantis vaistinis preparatas: Abirateronas + prednizonas/ prednizolonas arba Enzalutamidas n = 126
Reiškinį skaičius iki duomenų rinkimo sustabdymo dienos (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
IBRLP mediana (mėnesiai) (95 % PI)	8,0 (5,7-9,2)	3,7 (2,8-5,1)
Rizikos santykis (RS) (95 % CI) p reikšmė ¹		0,54 (0,40-0,73) < 0,0001

¹stratifikuotas *log-rank* testas, reikšmingumo riba = 0,05

2 paveikslas. Pagrindinė vertinamoji baigtis: Kaplan Meier išgyvenamumo be radiografinio ligos progresavimo diagramos (ITT populiacija)



Varnelių žymės rodo cenzūruotus duomenis.

Planuotos pogrupių IBRLP analizės remiantis stratifikacijos veiksniais skirstymo į atsitiktines imtis metu nustatytas rizikos santykis pacientams, kuriems jau buvo taikytas gydymas AR veikiančių vaistiniu preparatu prieš docetakselį, buvo 0,61 (95 % PI: 0,39-0,96), o rizikos santykis pacientams, kuriems jau buvo taikytas gydymas AR veikiančių vaistiniu preparatu po docetakselio, buvo 0,48 (95 % PI: 0,32- 0,70).

Kabazitakselis buvo statistiškai pranašesnis, palyginti su AR veikiančiais lyginamaisiais vaistiniais preparatais, vertinant kiekvieną alfa apsaugotą svarbiausią antrinę vertinamąją baigtį, įskaitant bendrąjį išgyvenamumą (13,6 mėnesio kabazitakselio grupėje, palyginti su 11,0 mėnesių AR veikiančio vaistinio preparato grupėje, RS 0,64, 95 % PI: 0,460,89; $p=0,008$), išgyvenamumą be ligos progresavimo (4,4 mėnesio kabazitakselio grupėje, palyginti su 2,7 mėnesio AR veikiančio vaistinio preparato grupėje, RS 0,52; 95 % PI: 0,40-0,68), patvirtintą PSA reakciją (36,3 % kabazitakselio grupėje, palyginti su 14,3 % AR veikiančio vaistinio preparato grupėje, $p = 0,0003$) ir geriausią naviko atsaką (36,5 % kabazitakselio grupėje, palyginti su 11,5 % AR veikiančio vaistinio preparato grupėje, $p = 0,004$).

CARD tyrimo metu gauti duomenys apie kabazitakselio 25 mg/m² dozės saugumo savybes apskritai atitiko TROPIC ir PROSELICA tyrimų metu gautus duomenis (žr. 4.8 skyrių). ≥ 3 laipsnio nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 53,2 % kabazitakselio grupėje, palyginti su 46,0 % AR veikiančio vaistinio preparato grupėje. ≥ 3 laipsnio sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 31,7 % kabazitakselio grupėje, palyginti su 37,1 % AR veikiančio vaistinio preparato grupėje. Tyrimo gydymo nutraukimo visam laikui dėl nepageidaujamo reiškinio dažnis buvo 19,8 % kabazitakselio grupėje, palyginti su 8,1 % AR veikiančio vaistinio preparato grupėje. Mirtį sukėlusio nepageidaujamo reiškinio dažnis buvo 5,6 % kabazitakselio grupėje, palyginti su 10,5 % AR veikiančio vaistinio preparato grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti kabazitakselio tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis prostatos vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama žr. 4.2 skyriuje).

Kabazitakselio poveikis buvo tirtas atviro, daugiacentrio 1/2 fazės tyrimo, kuriame iš viso dalyvavo 39 vaikai ir paaugliai (4-18 metų – 1 fazės tyrimo dalyje ir 3-16 metų – 2 fazės tyrimo dalyje), metu. 2 fazės dalies metu monoterapijai vartojamo kabazitakselio (30 mg/m² dozės) veiksmingumas gydant vaikus ir paauglius, sirgusius pasikartojančia ar į gydymą nereaguojančia difuzine vidine pontine glioma (angl. *diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) ir didelio laipsnio glioma (angl. *high grade glioma*, HGG), patvirtintas nebuvo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Populiacinė farmakokinetikos analizė atlikta ištyrus 170 pacientų, įskaitant tuos, kuriems buvo progresavusių standžiųjų navikų (n=69), metastazavęs krūties vėžys (n=34) ir metastazavęs prostatos vėžys (n=67), duomenis. Pacientams kas savaitę ar kas 3 savaites infuzuota 10-30 mg/m² kabazitakselio dozė.

Absorbcija

Po 1 valandos trukmės 25 mg/m² kabazitakselio dozės infuzijos į veną pacientams, sirgusiems metastazavusiu prostatos vėžiu (n=67), C_{max} buvo 226 ng/ml (variacijos koeficientas (KV) 107%) ir buvo pasiekta 1 valandos trukmės infuzijos pabaigoje (T_{max}). Vidutinis AUC buvo 991 ng*val./ml (KV 34%).

Reikšmingo nukrypimo nuo dozės proporcingumo nuo 10 iki 30 mg/m² dozės infuzuojant pacientams, kuriems buvo progresavęs standžus navikas (n=126), nebuvo.

Pasiskirstymas

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, pasiskirstymo tūris (V_{ss}) buvo 4870 l (2640 l/m² pacientams, kurių KPP mediana 1,84 m²).

In vitro prie žmogaus serumo baltymų jungėsi 89-92% kabazitakselio, procesas nebuvo įsotinamas iki 50 000 ng/ml koncentracijos, o tai apima maksimalią klinikinių tyrimų metu buvusią koncentraciją. Kabazitakselis daugiausia jungiasi prie žmogaus serumo albuminų (82,0%) ir lipoproteinų (87,9% prie DTL, 69,8% prie MTL ir 55,8% prie LMTL). Koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis *in vitro* tiriant žmogaus kraują svyruoja nuo 0,90 iki 0,99; tai rodo, kad kabazitakselis tarp kraujo ir plazmos pasiskirsto tolygiai.

Biotransformacija

Kabazitakselis ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse (> 95%), daugiausia dalyvaujant CYP3A izofermentui (80-90%). Kabazitakselis yra pagrindinė kraujyje cirkuliuojanti medžiaga. Plazmoje nustatyti septyni metabolitai (įskaitant 3 aktyvius metabolitus, susidarančius vykstant O-demetilimui), pagrindinis metabolitas sudaro 5% pirminės medžiagos ekspozicijos. Su žmogaus šlapimu ir išmatomis išsiskiria maždaug 20 kabazitakselio metabolitų.

Remiantis *in vitro* atliktais tyrimais, kabazitakselis, kai koncentracija kliniškai reikšminga, gali kliniškai reikšmingai slopinti vaistinių preparatų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, poveikį. Vis dėlto klinikinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad kabazitakselis (vienkartinė per 1 valandą infuzuota 25 mg/m² dozė) neturėjo įtakos midazolamo (bandomojo CYP3A substrato) kiekiui plazmoje. Vadinasi, kartu vartojant gydomasias CYP3A substratų ir kabazitakselio dozes, klinikinio poveikio pokytis nėra tikėtinas.

Kabazitakselio sukeliama vaistinių preparatų, kurie yra kitų CYP fermentų (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ir 2D6) substratai, poveikio slopinimo bei vaistinių preparatų, kurie yra CYP1A, CYP2C9 ir CYP3A substratai, poveikio stiprinimo rizikos nėra. Kabazitakselis *in vitro* neslopina svarbiausio varfarino biotransformacijos į 7-hidroksivarfariną mechanizmo, kurią inicijuoja CYP2C9. Dėl šios priežasties farmakokinetinė kabazitakselio ir varfarino sąveika *in vivo* nėra tikėtina.

In vitro kabazitakselis neslopina atsparumo daugeliui vaistinių preparatų baltymų (*Multidrug-Resistant Proteins*, MRP): MRP1 ir MRP2 arba organinių katijonų pernašų (OKP1). Kabazitakselis slopina su P-glikoproteinu (PgP) (digoksino, vinblastino), krūties vėžio atspariu baltymu (*Breast-Cancer-Resistant-Proteins*, BCRP) (metotreksato) susijusią pernašą ir organinių anijonų pernašos polipeptidu OAPP1B3 (CCK8), kai koncentracija būna mažiausiai 15 kartų didesnė nei klinikinio vartojimo atveju ir kai jis slopina organinių anijonų pernašos polipeptidą (estradiol-17β-gliukuronidą), kai koncentracija 5 kartus didesnė nei klinikinio vartojimo atveju. Dėl šios priežasties *in vivo* sąveika su MRP, OKP1, PgP, BCRP ir OAPP1B3 substratais, vartojant 25 mg/m² dozę nėra tikėtina.

Sąveika su OAPP1B1 perneša galima tik infuzijos metu (1 valandą) ir ne ilgiau kaip 20 minučių po jos pabaigos (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Po 1 valandos trukmės intraveninės [¹⁴C]-kabazitakso 25 mg/m² dozės infuzijos maždaug 80% suvartotos dozės pasišalino per 2 savaites. Kabazitakselis daugiausia šalinamas su išmatomis įvairių metabolitų pavidalu (76% dozės); pro inkstus kabazitakselio ir metabolitų pavidalu išsiskiria mažiau kaip 4% dozės (šlapime būna 2,3% nepakitusio vaistinio preparato).

Kabazitakselio plazmos klirensas yra didelis, t. y. 48,5 l/val. (26,4 l/val./m² pacientams, kurių KPP mediana 1,84 m²), galutinės pusinės eliminacijos laikas ilgas, t. y. 95 valandos.

Specifinės pacientų grupės

Senyvi pacientai

Populiacinės farmakokinetikos analizės metu tirti 70 pacientų, kurie buvo 65 metų ar vyresni (57 pacientai 65-75 metų ir 13 pacientų vyresni kaip 75 metų). Amžius poveikio kabazitakselio farmakokinetikai nedarė.

Vaikų populiacija

Kabazitakselio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kabazitakselis daugiausia šalinamas vykstant metabolizmui kepenyse.

Tikslinio tyrimo, kuriame dalyvavo 43 vėžiu ir kepenų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai, metu duomenų apie lengvo (bendrojo bilirubino kiekis nuo > 1 iki $\leq 1,5 \times \text{VNR}$ arba $\text{AST} > 1,5 \times \text{VNR}$) ar vidutinio sunkumo (bendrojo bilirubino kiekis nuo $> 1,5$ iki $\leq 3,0 \times \text{VNR}$) kepenų funkcijos sutrikimo poveikį kabazitakselio farmakokinetikai negauta. Kabazitakselio maksimali toleruojama dozė (MTD) buvo atitinkamai 20 mg/m^2 ir 15 mg/m^2 .

3 pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis $> 3 \text{ VNR}$), buvo nustatytas klirensa sumažėjimas 39%, palyginti su rodmeniu pacientų, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, tai rodo, kad sunkus kepenų funkcijos sutrikimas sukelia tam tikrą poveikį kabazitakselio farmakokinetikai. Kabazitakselio MTD pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nenustatyta.

Remiantis saugumo ir toleravimo duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, kabazitakselio dozė reikia sumažinti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Cabazitaxel Accord negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pro inkstus kabazitakselio išskiriama labai mažai (2,3% dozės). Į populiacinę farmakokinetinę analizę (iš viso išanalizuoti 170 pacientų duomenys) buvo įtraukti ir 14 pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.), ir 59 pacientai, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.). Nustatyta, kad lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingo poveikio kabazitakselio farmakokinetikai nesukelia. Tai buvo patvirtinta atlikus tam skirtą palyginamąjį farmakokinetikos tyrimą, kuriame dalyvavusiems solidiniu vėžiu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali (8 pacientai) arba kuriems buvo vidutinio sunkumo (8 pacientai) ar sunkus (9 pacientai) inkstų funkcijos sutrikimas, buvo atlikti keli gydymo kabazitakseliu (vienkartinės iki 25 mg/m^2 dozės infuzija į veną) ciklai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nepageidaujamos reakcijos, nepastebėtos klinikinių tyrimų metu, tačiau pasireiškusios šunims po vienkartinės dozės, 5 dienų ir savaitės trukmės preparato vartojimo, kai ekspozicija buvo mažesnė nei klinikinio vartojimo atveju, ir galinčios turėti reikšmės klinikiniam vartojimui, buvo arteriolinė ar periarteriolinė kepenų nekrozė, tulžies latakų hiperplazija ir (arba) hepatoceliulinė nekrozė (žr. 4.2 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos, nepastebėtos klinikinių tyrimų metu, tačiau pasireiškusios žiurkėms kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu, kai ekspozicija buvo didesnė nei klinikinio vartojimo atveju, ir galinčios turėti reikšmės klinikiniam vartojimui, buvo akių sutrikimai, pasireiškiantys subkapsuline lęšiuko skaidulų edema ir degeneracija. Toks poveikis iš dalies išnyko po 8 savaičių.

Kancerogeninio poveikio tyrimų su kabazitakseliu neatlikta.

Kabazitakselis bakterijų reversinės mutacijos (*Ames*) testo metu mutacijų nesukėlė. Klastogeninio poveikio *in vitro* tyrimų su žmogaus limfocitais metu neatsirado (struktūrinės chromosominės aberacijos nebuvo, tačiau padaugėjo poliploidinių ląstelių), o *in vivo* tyrimų su žiurkėmis metu pastebėtas mikrobranduolių skaičiaus padidėjimas. Tokie genotoksiniai poveikiai (pasireiškiantys aneugeniniu mechanizmu) yra susiję su farmakologiniu medžiagos aktyvumu (tubulino depolimerizacijos slopinimu).

Kabazitakselis neturėjo įtakos žiurkių patinų poravimuisi ar vaisingumui. Vis dėlto kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimo metu pasireiškė žiurkių sėklidžių sėklinių pūslelių degeneracija ir sėklinių kanalėlių atrofija bei šunų sėklidžių degeneracija (minimali pavienių epitelinių ląstelių nekrozė sėklidžių prielipe). Ekspozicija gyvūnų organizme buvo panaši ar mažesnė nei būna žmonėms vartojant kliniškai reikšmingas kabazitakselio dozes.

Kabazitakselis sukėlė embriofetotoksinį poveikį žiurkių patelių, kurioms preparato švirkšta į veną kartą per parą 6-17 vaikingumo dienomis, embrionams ir vaisiams (pasireiškė ir toksinis poveikis patelėms): daugiau vaisių žuvo bei sumažėjo vidutinis vaisiaus svoris (toks poveikis buvo susijęs su griaučių kaulėjimo lėtėjimu). Ekspozicija gyvūnų organizme buvo mažesnė nei būna žmonėms vartojant kliniškai reikšmingas kabazitakselio dozes. Kabazitakselis prasiskverbė per žiurkių placentos barjerą.

Kabazitakselio ir jo metabolitų išsiskiria su žiurkių pienu: per 24 val. išsiskiria iki 1,5% suvartotos dozės.

Pavojaus aplinkai įvertinimas

Pavojaus aplinkai įvertinimo tyrimų rezultatai rodo, kad kabazitakselio vartojimas reikšmingo pavojaus vandens aplinkai nesukelia (kaip naikinti nesuvaldytą vaistinių preparatų, žr. 6.6 skyriuje).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Citrinų rūgštis
Bevandenis etanolis

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Infuziniam tirpalui ruošti ir infuzuoti negalima naudoti PVC infuzinių talpyklių arba poliuretano infuzinių rinkinių.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Po atidarymo

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui ir jo turinį būtina vartoti nedelsiant po flakono atidarymo. Jei nevirtojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Po galutinio praskiedimo infuzijos maišelyje ar buteliuke

Įrodyta, kad kambario temperatūroje (15 °C – 30 °C) infuzinis tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu išlieka stabilus 8 valandas, įskaitant 1 valandos infuzijos laikotarpį, šaldytuve – 48 valandas, įskaitant 1 valandos infuzijos laikotarpį.

Mikrobiologiniu požiūriu infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jei jis tuoj pat nevirtojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai infuzinį tirpalą ilgiau negu 24 val. 2 °C – 8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Vaistinio preparato laikymo sąlygos po praskiedimo pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

3 ml koncentrato 6 ml talpos skaidraus vamzdinio (I tipo) stiklo flakone, užkimštame 20 mm pilku silikonizuotu gumos uždoriu (I tipo) su teflono plėvele ant kamščio paviršiaus ir užsandarintame aliuminio dangteliu, uždengtu lengvai nuimamu violetiniu plastiko dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas vienkartinio vartojimo flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kabazitakselį ruošti ir infuzuoti gali tik personalas, išmokytas dirbti su citotoksinais preparatais. Nėščioms moterims dirbti su šiuo vaistiniu preparatu draudžiama. Dirbti su kabazitakselio, kaip ir bet kokio kito antineoplastinio preparato, tirpalu bei jį ruošti reikia atsargiai, turint omenyje nuo kontaminacijos apsaugančių priemonių naudojimą, asmenines apsaugines priemones (pvz., pirštines) ir ruošimo procedūras. Jei bet kokių darbo su kabazitakseliu etapų preparato patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniui. Jei preparato patenka ant gleivinės, ją reikia nedelsiant ir kruopščiai nuplauti vandeniui.

Pasiruošimas leisti į veną

Kartu NEVARTOKITE kitų kabazitakselio vaistinių preparatų, kurių kabazitakselio koncentracija skiriasi. Cabazitaxel Accord sudėtyje yra 20 mg/ml kabazitakselio (tiekiamas tūris ne mažesnis kaip 3 ml).

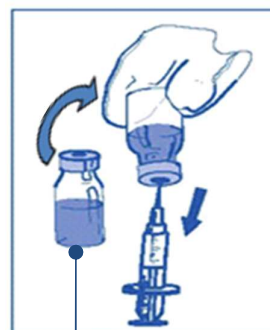
Kiekvienas flakonas yra vienkartinio vartojimo ir turi būti suvartotas nedelsiant. Nesuvartotą tirpalą išmeskite. Paskirtai dozei suleisti gali reikėti daugiau kaip vieno Cabazitaxel Accord flakono.

Ruošiant infuzinį tirpalą, aseptinėmis sąlygomis būtina atlikti skiedimą.

Infuzinio tirpalo paruošimas

1 etapas

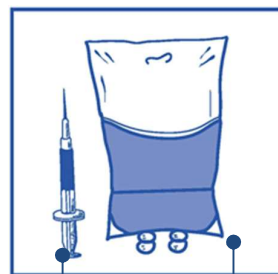
Graduotu švirkštu su prijungta adata aseptinėmis sąlygomis ištraukite reikiamą Cabazitaxel Accord (kuriame yra 20 mg/ml kabazitakselio) kiekį. Pavyzdžiui, 45 mg kabazitakselio dozei reikia 2,25 ml Cabazitaxel Accord.



20 mg/ml koncentratas

2 etapas

Sutrauktą tūrį suleiskite į sterilią infuzinę talpyklę (jos sudėtyje negali būti PVC), kurioje yra 5% gliukozės tirpalo arba 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Infuzinio tirpalo koncentracija turi būti 0,10-0,26 mg/ml.



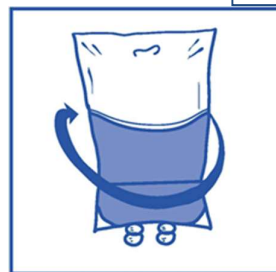
Reikiamas koncentrato kiekis

5% gliukozės tirpalas arba 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuzinis tirpalas

3 etapas

Ištraukite švirkštą ir infuzijos maišelio ar buteliuko turinį sumaišykite rankiniu būdu siūbuojančiais judesiais.

Infuzinis tirpalas yra skaidrus bespalvis skystis.



4 etapas

Gautą infuzinį tirpalą, kaip ir bet kokį parenterinį vaistinį preparatą, prieš vartojimą būtina apžiūrėti. Jeigu infuzinis tirpalas yra labai įsotintas, laikui bėgant jis gali kristalizuotis. Tokiu atveju tirpalo vartoti negalima, jį būtina sunaikinti



Infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Vis dėlto konkrečiomis 6.3 skyriuje nurodytomis sąlygomis paruoštą tirpalą galima laikyti ilgiau.

Infuzijos metu rekomenduojama naudoti vidinį sistemos 0,22 mikrometro (dar vadinamą 0,2 mikrometro) nominalaus porų dydžio filtrą.

Ruošiant ir infuzuojant kabazitakselį, negalima naudoti PVC infuzinių talpyklių arba poliuretano infuzinių rinkinių.

Kabazitakselio negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus išvardytus aukščiau.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta,
Barcelona, 08039, Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1448/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. rugpjūčio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Ispanija

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

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

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
cabazitaxelum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 20 mg kabazitakselio
Viename 3 ml flakone yra 60 mg kabazitakselio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra
Polisorbatas 80
Citrinų rūgštis
Etanolis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

60 mg/3 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINIS

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Praskiesto tirpalo tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta,
Barcelona, 08039, Ispanija**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/20/1448/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYSPC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml sterilus koncentratas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 mg/3 ml

6. KITA

CITOTOKSINIS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui kabazitakselis (*cabazitaxelum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cabazitaxel Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cabazitaxel Accord
3. Kaip vartoti Cabazitaxel Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cabazitaxel Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cabazitaxel Accord ir kam jis vartojamas

Jūsų vaisto pavadinimas yra Cabazitaxel Accord. Jo veiklioji medžiaga yra kabazitakselis. Jis priklauso vėžiui gydyti vartojamų vaistų, vadinamų taksanais, grupei.

Cabazitaxel Accord vartojama suaugusiųjų prostatos vėžiui, kuris po kitokios chemoterapijos progresavo, gydyti. Šis vaistas veikia neleisdamas ląstelėms augti ir daugintis.

Be to, gydymo metu Jūs kasdien gersite kortikosteroidų preparato (prednizono ar prednizolono). Informacijos apie šį kitą vaistą klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cabazitaxel Accord

Cabazitaxel Accord vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kabazitakseliui, kitiems taksanams arba polisorbitui 80, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu baltųjų kraujo ląstelių kiekis per mažas (neutrofilų yra $1\ 500 /\text{mm}^3$ arba mažiau);
- jeigu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- jeigu neseniai buvote ar būsite skiepijamas vakcina nuo geltonosios karštinės.

Jeigu bet kuri paminėta būklė Jums tinka, Cabazitaxel Accord vartoti negalite. Jeigu abejojate, prieš Cabazitaxel Accord vartojimą pasitarkite su savo gydytoju.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš kiekvieną gydymo Cabazitaxel Accord kursą bus ištirtas Jūsų kraujas, siekiant nustatyti, ar Jūsų kraujo ląstelių kiekis pakankamas ir ar kepenų bei inkstų veikla pakankama, kad galėtumėte būti gydomas Cabazitaxel Accord.

Nedelsdamas pasakykite savo gydytojui, jeigu:

- karščiuojate. Gydymo Cabazitaxel Accord metu yra didesnė baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo tikimybė. Gydytojas tirs Jūsų kraują ir bendrąją būklę, kad galėtų nustatyti, ar nėra infekcijos požymių. Jis/ji gali Jums skirti kitokio vaisto, kad būtų palaikomas reikiamas kraujo ląstelių kiekis. Žmonėms, kurių kraujo ląstelių kiekis mažas, gali pasireikšti gyvybei pavojinga infekcija. Anksčiausias infekcijos požymis gali būti karščiavimas, todėl, jei pradėjote karščiuoti, nedelsdamas kreipkitės į gydytoją;
- yra buvusi bet kokia alergija. Gydymo Cabazitaxel Accord metu gali atsirasti sunkių alerginių reakcijų;
- sunkiai ar ilgai viduriuojate, jaučiate pykinimą (šleikštulį) ar vemiate. Bet kuris iš minėtų sutrikimų gali labai sumažinti skysčio kiekį organizme. Gydytojas gali nuspręsti tokią būklę gydyti;
- plaštakose ar pėdose jaučiate tirpimą, dilgčiojimą, deginimą ar jautrumo sumažėjimą;
- yra bet kokių problemų dėl kraujavimo iš žarnyno, pasikeitė išmatų spalva arba pradėjo skaudėti pilvą. Jeigu kraujavimas ar skausmas yra stiprus, Jūsų gydytojas nutrauks gydymą Cabazitaxel Accord, nes Cabazitaxel Accord gali didinti kraujavimo arba žarnų sienelių prakiurimo pavojų;
- yra inkstų sutrikimų;
- pagelsta oda ir akys, patamsėja šlapimas, pasireiškia stiprus šleikštulys (pykinimas) ar vėmimas, nes tai gali būti kepenų sutrikimų požymiai ar simptomai;
- gydymo metu atsirado kepenų sutrikimų;
- reikšmingai padidėjo ar sumažėjo paros šlapimo kiekis;
- šlapime yra kraujo.

Jeigu bet kuri paminėta būklė Jums tinka, nedelsdamas pasakykite gydytojui. Jis gali sumažinti Cabazitaxel Accord dozę ar sustabdyti gydymą.

Kiti vaistai ir Cabazitaxel Accord

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Kai kurie vaistai gali keisti Cabazitaxel Accord, o Cabazitaxel Accord – kitų vaistų poveikį. Tokie vaistai yra:

- ketokonazolas, rifampicinas (jais gydomos infekcinės ligos);
- karbamazepinas, fenobarbitalis ar fenitoinas (vaistai nuo traukulių);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai (žoliniai preparatai nuo depresijos ir kitų sutrikimų);
- statinai (tokie kaip simvastatinas, lovastatinas, atorvastatinas, rozuvastatinas ar pravastatinas) (vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- valsartanas (vartojamas esant padidėjusiam kraujospūdžiui);
- repaglinidas (vartojamas diabetui gydyti).

Jei gydymo Cabazitaxel Accord metu Jums reikės skiepytis, prieš tai pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Cabazitaxel Accord nėra skirtas vartoti moterims.

Jeigu Jūsų partnerė yra nėščia arba gali pastoti, lytinių santykių metu naudokite prezervatyvą. Cabazitaxel Accord gali būti Jūsų sėkloje ir gali paveikti vaisių. Gydymo metu ir 4 mėnesius po to rekomenduojama neapvaisinti partnerės, be to, rekomenduojama pasikonsultuoti dėl spermų užšaldymo prieš gydymą, kadangi Cabazitaxel Accord gali veikti vyro vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo šiuo vaistu metu gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis. Tokiu atveju nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų tol, kol nepasijusite geriau.

Cabazitaxel Accord sudėtyje yra etanolio (alkoholio)

Kiekviename šio vaisto flakone yra 1185 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 395 mg/ml. Toks kiekviename flakone esantis alkoholio kiekis atitinka 30 ml alaus ar 12 ml vyno.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, nesukelia poveikio suaugusiesiems ir paaugliams, o poveikis vaikams, tikėtina, kad bus nepastebimas. Vis dėl to, mažiems vaikams toks alkoholio kiekis gali daryti nedidelį poveikį, pavyzdžiui, sukelti mieguistumą.

Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Jeigu vartojate kitų vaistų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia ar žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate priklausomi nuo alkoholio, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

3. Kaip vartoti Cabazitaxel Accord

Vartojimo instrukcijos

Siekiant sumažinti alerginių reakcijų riziką, prieš Cabazitaxel Accord vartojimą Jums bus skirta vaistų nuo alergijos.

- Cabazitaxel Accord Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas.
- Cabazitaxel Accord prieš vartojimą būtina paruošti (praskiesti). Šiame lapelyje pateikta gydytojams, slaugytojams ir vaistininkams skirtos praktinės informacijos apie Cabazitaxel Accord ruošimą ir vartojimą.
- Cabazitaxel Accord Jums ligoninėje bus sulašinama (infuzuojama) į vieną iš venų maždaug per valandą.
- Be to, gydymo metu kasdien gersite kortikosteroidų preparatų (prednizono ar prednizolono).

Kiek ir kaip dažnai vaisto bus vartojama

- Įprasta dozė priklauso nuo Jūsų kūno paviršiaus ploto. Gydytojas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą kvadratiniais metrais (m²) ir nuspręs, kokios dozės Jums reikia.
- Paprastai kas 3 savaites Jums bus atliekama viena infuzija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydytojas aptars su Jumis galimą šalutinį poveikį ir paaiškins galimą gydymo riziką ir naudą.

Jei pasireikš bet kuris iš toliau išvardintų šalutinių poveikių, nedelsdamas kreipkitės į gydytoją.

- Karščiavimas (didelė temperatūra). Toks poveikis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
- Sunkus organizmo skysčių netekimas (dehidratacija). Toks poveikis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Toks poveikis gali pasireikšti, jei sunkiai ar ilgai viduriuojate, karščiuojate ar vemiate.
- Stiprus arba nuolatinis pilvo skausmas. Jis gali pasireikšti, jeigu Jūsų skrandyje, stemplėje, žarnoje arba žarnyne yra kiaurymė (virškinimo trakto prakiurimas). Tai gali baigtis mirtimi.

Jeigu bet kuri paminėta būklė Jums tinka, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (mažakraujystė), baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (šios ląstelės svarbios kovojant su infekcija).
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas (dėl to padidėja kraujavimo pavojus).
- Apetito netekimas (anoreksija).
- Virškinimo trakto sutrikimas, įskaitant šleikštulį (pykinimą), vėmimą, viduriavimą ar vidurių užkietėjimą.
- Nugaros skausmas.
- Kraujas šlapime.
- Nuovargis, silpnumas ar energijos stoka.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Skonio pojūčio pokytis.
- Dusulys.
- Kosulys.
- Pilvo skausmas.
- Trumpalaikis plaukų netekimas (dažniausiai plaukai vėl pradeda augti normaliai).
- Sąnarių skausmas.
- Šlapimo takų infekcija.
- Baltųjų kraujo ląstelių stoka, susijusi su karščiavimu ir infekcija.
- Delnų ir pėdų tirpimo, dilgčiojimo, deginimo pojūtis ar sumažėjęs jautrumas.
- Galvos svaigimas.
- Galvos skausmas.
- Kraujospūdžio sumažėjimas ar padidėjimas.
- Nemalonus pojūtis skrandyje, rėmuo ar raugulys.
- Skrandžio skausmas.
- Hemorojus.
- Raumenų spazmai.
- Skausmingas ar dažnas šlapinimasis.
- Šlapimo nelaikymas.
- Inkstų ligos ar sutrikimai.
- Burnos ar lūpų skausmas.
- Infekcija ar jos rizika.
- Didelis cukraus kiekis kraujyje.
- Nemiga.
- Psichinis sumišimas.
- Nerimo pojūtis.
- Nenormalus delnų ir pėdų pojūtis, pojūčių susilpnėjimas ar skausmas.
- Pusiausvyros sutrikimas.
- Greitas ar nereguliarus širdies plakimas.
- Kraujo krešulių susidarymas kojose ar plaučiuose.
- Paraudimo pojūtis odoje.
- Burnos ar gerklės skausmas.
- Kraujavimas iš tiesiosios žarnos.
- Nemalonus raumenų pojūtis, raumenų maudimas, silpnumas ar skausmas.
- Pėdų ar kojų patinimas.
- Šaltkrėtis.
- Nagų sutrikimai (nagų spalvos pokytis; nagai gali atšokti).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Mažas kalio kiekis kraujyje.
- Spengimas ausyse.
- Karščio pojūtis odoje.
- Odos paraudimas.

- Šlapimo pūslės uždegimas, galintis pasireikšti, jeigu anksčiau buvo taikytas šlapimo pūslės spindulinis gydymas (spindulinio gydymo sukeltų reakcijų atsinaujinimo fenomeno sukeltas cistitas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Intersticinė plaučių liga (kosulį ir kvėpavimo pasunkėjimą sukeliantis plaučių uždegimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cabazitaxel Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po atidarymo

Kiekvieno flakono turinys skirtas vienkartiniam vartojimui ir atidarius jis turi būti nedelsiant suvartotas. Jei jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Po galutinio praskiedimo infuzijos maišelyje ar buteliuke

Įrodyta, kad kambario (15 °C – 30 °C) temperatūroje cheminiu ir fiziniu požiūriu infuzinis tirpalas išlieka stabilus 8 valandas, įskaitant 1 valandos infuzijos laikotarpį, šaldytuve – 48 valandas, įskaitant 1 valandos infuzijos laikotarpį.

Mikrobiologiniu požiūriu infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jei nevertojama nedelsiant, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai infuzinis tirpalas laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, nebent skiesta kontroliuotomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Šalinimas

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cabazitaxel Accord sudėtis

Veiklioji medžiaga yra kabazitakselis. Viename mililitre koncentrato yra 20 mg kabazitakselio. Kiekviename 3 ml koncentrato flakone yra 60 mg kabazitakselio.

Pagalbinės medžiagos yra polisorbatas 80, citrinų rūgštis ir bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių „Cabazitaxel Accord sudėtyje yra alkoholio“).

Cabazitaxel Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cabazitaxel Accord yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas). Koncentratas yra skaidrus bespalvis ar gelsvas, ar rusvai geltonas tirpalas.

Jis tiekiamas vienkartinio vartojimo flakone, kuriame yra 3 ml koncentrato 6 ml talpos skaidraus stiklo flakone.

Pakuotės dydis:
Kiekvienoje dėžutėje yra vienas vienkartinio vartojimo flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Ispanija

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

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

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {05/2022}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

**MEDICINOS AR SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS SKIRTA PRAKTIŠKĖ
INFORMACIJA APIE CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml KONCENTRATO INFUZINIAM
TIRPALUI RUOŠIMĄ, VARTOJIMĄ IR DARBĄ SU VAISTINIŲ PREPARATŲ**

Ši informacija papildo 3 ir 5 informacijos vartotojui skyrius.
Svarbu, kad prieš infuzinio tirpalo paruošimą perskaitytumėte visą informaciją apie šią procedūrą.

Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus naudojamus praskiedimui.

Tinkamumo laikas ir specialios laikymo sąlygos

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrato infuziniam tirpalui pakuotė:

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po atidarymo

Kiekvieno flakono turinys skirtas vienkartiniam vartojimui ir atidarius jis turi būti nedelsiant suvartotas. Jei jis tuoj pat nevertojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Po galutinio praskiedimo infuzijos maišelyje ar buteliuke

Įrodyta, kad kambario (15 °C - 30 °C) temperatūroje cheminiu ir fiziniu požiūriu infuzinis tirpalas išlieka stabilus 8 valandas (įskaitant 1 valandos infuzijos laikotarpį), šaldytuve – 48 valandas (įskaitant 1 valandos infuzijos laikotarpį).

Mikrobiologiniu požiūriu infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Jei nevertojama nedelsiant, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai infuzinis tirpalas laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, nebent skiesta kontroliuotomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Su ruošimu ir vartojimu susijusios atsargumo priemonės

Dirbti su Cabazitaxel Accord, kaip ir bet kokio kito antineoplastinio preparato tirpalu bei jį ruošti reikia atsargiai, turint omenyje nuo kontaminacijos apsaugančių priemonių naudojimą, asmenines apsaugines priemones (pvz., pirštines) ir ruošimo procedūras.

Jei bet kokių darbų su Cabazitaxel Accord etapu preparato patenka ant odos, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jei preparato patenka ant gleivinės, ją reikia nedelsiant ir kruopščiai nuplauti vandeniu.

Cabazitaxel Accord ruošti ir infuzuoti gali tik personalas, išmokytas dirbti su citotoksinais preparatais. Nėščioms moterims dirbti su šiuo preparatu draudžiama.

Paruošimo etapai

Kartu su šiuo vaistu NEVARTOKITE kitų kabazitakselio vaistinių preparatų, kurių kabazitakselio koncentracija skiriasi. Cabazitaxel Accord sudėtyje yra 20 mg/ml kabazitakselio (tiekiamas tūris ne mažesnis kaip 3 ml).

Kiekvienas flakonas yra vienkartinio vartojimo ir turi būti suvartotas nedelsiant. Nesuvartotą tirpalą išmeskite.

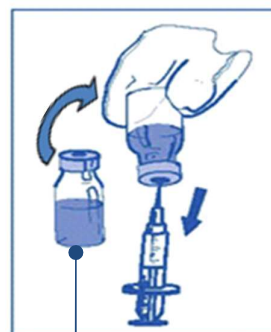
Paskirtos dozės suleidimui gali reikėti daugiau kaip vieno Cabazitaxel Accord flakono.

Ruošiant infuzinį tirpalą, aseptinėmis sąlygomis būtina atlikti skiedimą.

Infuzinio tirpalo paruošimas

1 etapas

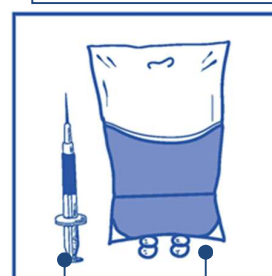
Graduotu švirkštu su prijungta adata aseptinėmis sąlygomis ištraukite reikiama Cabazitaxel Accord (kuriame yra 20 mg/ml kabazitakselio) kiekį. Pavyzdžiui, 45 mg kabazitakselio dozei reikia 2,25 ml Cabazitaxel Accord.



20 mg/ml koncentratas

2 etapas

Sutrauktą tūrį suleiskite į sterilią infuzinę talpyklę (jos sudėtyje negali būti PVC), kurioje yra 5 % gliukozės tirpalo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo. Infuzinio tirpalo koncentracija turi būti 0,10-0,26 mg/ml.



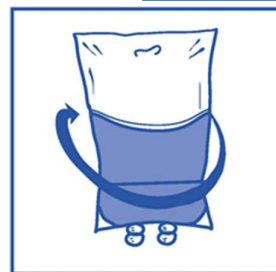
Reikiamas koncentrato kiekis

5% gliukozės tirpalas arba 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuzinis tirpalas

3 etapas

Ištraukite švirkštą ir infuzijos maišelio ar buteliuko turinį sumaišykite rankiniu būdu siūbuojančiais judesiais.

Infuzinis tirpalas yra skaidrus bespalvis skystis.



4 etapas

Gautą infuzinį tirpalą, kaip ir bet kokį parenterinį vaistinį preparatą, prieš vartojimą būtina apžiūrėti. Jei infuzinis tirpalas yra labai įsotintas, laikui bėgant jis gali kristalizuotis. Tokiu atveju tirpalo vartoti negalima, jį būtina sunaikinti.



Infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant. Informacija apie **tinkamumo laiką ir specialias laikymo sąlygas** pateikta ankščiau.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojimo metodas

Cabazitaxel Accord infuzuojama per 1 valandą.
Infuzijos metu rekomenduojama naudoti vidinį sistemos 0,22 mikrometro (dar vadinamą 0,2 mikrometro) nominalaus porų dydžio filtrą.
Infuziniam tirpalui ruošti ir infuzuoti negalima naudoti PVC infuzinių talpyklių arba poliuretano infuzinių rinkinių.