

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg kabasitakseeli (*cabazitaxelum*).

Üks viaal 3 ml kontsentraadiga sisaldab 60 mg kabasitakseeli (*cabazitaxelum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Ravim sisaldab 395 mg/ml veevaba etanooli ja iga 3 ml viaal sisaldab 1,185 mg veevaba etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge, värvitu kuni helekollane või pruunikaskollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cabazitaxel Accord kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kabasitakseeli tohib kasutada tsütotoksilistele ravimitele spetsialiseerunud osakondadega ning seda tohib manustada ainult kasvajaavastasele keemiaravile spetsialiseerunud arsti juhendamisel. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide nagu hüpotensiooni ja bronhospasmi ravivahendid ja varustus peavad olema käepärast (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon

Soovitav premedikatsioon tuleb teha vähemalt 30 minutit enne iga kabasitakseeli manustamist järgnevat intravenoosselt manustatavate ravimitega, et vähendada ülitundlikkuse riski ja raskusastet:

- antihistamiinikum (5 mg dekskloorfeniramiini või 25 mg difenhüdramiini või samaväärne),
- kortikosteroid (8 mg deksametasooni või samaväärne) ja
- H₂-antagonist (ranitidiin või samaväärne, vt lõik 4.4).

Soovitav on antiemeetiline profülaktika suu kaudu või intravenoosselt, vastavalt vajadusele.

Kogu ravi vältel peab tagama patsiendi piisava hüdratsiooni, et vältida tüsistusi, nt neerupuudulikkust.

Annustamine

Kabasitakseeli soovituslik annus on 25 mg/m², manustatuna 1-tunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel kombinatsioonis 10 mg prednisooni või prednisolooniga, manustatuna suu kaudu iga päev kogu ravi vältel.

Annuse kohandamine

Annust peab kohandama, kui patsiendil tekivad järgnevad kõrvaltoimed (raskusastmed vastavad kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumitele, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 4.0)):

Tabel 1: soovitused annuse kohandamiseks kõrvaltoimete tõttu kabisitakseeliga ravitud patsientidel

Kõrvaltoime	Annuse kohandamine
Prolongeeritud (üle 1 nädala) ≥ 3 raskusastme neutropeenia, vaatamata asjakohasele ravile, k.a G-CSF.	Ravi edasilükkamine kuni neutrofiilide üldarv on > 1500 rakku/mm ³ ; seejärel vähendada kabisitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
Febriilne neutropeenia või neutropeeniline infektsioon.	Ravi edasilükkamine kuni paranemise või taandumiseni ja kuni neutrofiilide üldarv on > 1500 rakku/mm ³ ; seejärel vähendada kabisitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
≥ 3 raskusastme või persisteriv diarröa, vaatamata asjakohasele ravile, k.a vedeliku ja elektrolüütide asendamine.	Ravi edasilükkamine kuni paranemise või taandumiseni; seejärel vähendada kabisitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
≥ 2 raskusastme perifeerne neuropaatia.	Ravi edasilükkamine kuni paranemiseni; seejärel vähendada kabisitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .

Kui patsiendil püsib mistahes nimetatud kõrvaltoime annusega 20 mg/m², võib kaaluda edasist annuse langetamist tasemele 15 mg/m² või ravi katkestamist kabisitakseeliga. Andmed patsientide ravi kohta annustega, mis on väiksemad kui 20 mg/m², on piiratud.

Kaasuvad ravimid

Peab vältima kaasuvat ravi CYP3A tugevatoimeliste indutseerijate või tugevatoimeliste inhibiitoritega. Kui CYP3A tugevatoimeliste inhibiitoritega koosmanustamine on siiski vajalik, tuleb kaaluda kabisitakseeli annuse vähendamist 25% võrra (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eripopulatsioonid

Maksakahjustusega patsiendid

Kabisitakseel metaboliseerub suurel määral maksas. Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $> 1... < 1,5$ x normväärtuse ülemine piir või või aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $> 1,5$ x normväärtuse ülemine piir) tuleb kabisitakseeli annust vähendada tasemele 20 mg/m². Kerge maksakahjustusega patsientidele tuleb kabisitakseeli manustada ettevaatusega ja hoolikalt ohutust jälgides.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $> 1,5... \leq 3,0$ x normväärtuse ülapiir) oli maksimaalne talutav annus 15 mg/m². Mõõduka maksakahjustusega patsientidele ravi plaanimisel ei tohi kabisitakseeli annus ületada 15 mg/m². Praegu on siiski vähe andmeid selle annuse efektiivsuse kohta

Cabazitaxel Accord'i ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele (üldbilirubiin seerumis ≥ 3 x normväärtuse ülemine piir (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kabisitakseel eritub neerude kaudu minimaalselt. Neerukahjustusega patsientidel, kes ei vaja dialüüsravi, ei ole annuse kohandamine vajalik. Terminaalses staadiumis neeruhaigusega (kreatiniini kliirens (CL_{CR}) < 15 ml/min/1,73 m²) patsientide kohta on andmeid piiratud, mistõttu peab neid ravima ettevaatusega ja ravi ajal neid hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

Spetsiifilisi soovitusi kabisitakseeli annuse kohandamiseks eakatel patsientidel ei ole (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Lapsed

Puudub kabasitakseeli asjakohane kasutus lastel.

Kabasitakseeli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Cabazitaxel Accord on veenisiseseks kasutamiseks.

Juhiseid ettevalmistamise ja manustamise kohta vt lõik 6.6.

Ei tohi kasutada polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonikotte ja polüüretaanist infusioonikomplekte.

Kabasitakseeli ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus kabasitakseeli, teiste taksaanide, polüsorbaat 80 või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Neutrofiilide üldarv väiksem kui $1500/\text{mm}^3$.
- Raske maksakahjustus (üldbilirubiin $\geq 3 \times$ normväärtuse ülemine piir).
- Samaaegne vaksineerimine kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kõik patsiendid peavad saama premedikatsiooni enne kabasitakseeli infusiooni alustamist (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkusreaktsioonide suhtes, eriti esimese ja teise infusiooni ajal. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast kabasitakseeli infusiooni alustamist, mistõttu peavad hüpotensiooni ja bronhospasmi ravivõimalused ja vahendid olema saadaval. Võivad tekkida tõsised reaktsioonid, sealhulgas lööve/erüteem, hüpotensioon ja bronhospasm. Tõsised ülitundlikkusreaktsioonid võivad tingida vajaduse kabasitakseeli manustamise koheseks katkestamiseks ja asjakohase ravi alustamiseks. Ülitundlikkusreaktsiooniga patsiendid peavad lõpetama ravi kabasitakseeliga (vt lõik 4.3).

Luuüdi supressioon

Võib tekkida luuüdi supressioon, mis avaldub neutropeenias, aneemias, trombotsütopeenias või pantsütopeenias (vt lõik 4.4, „Neutropeeniaoht“ ja „Aneemia“, allpool).

Neutroopenia risk

Kabasitakseeliga ravitavatele patsientidele võidakse profülaktikaks manustada G-CSF'i vastavuses Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) juhenditega ja/või kehtivate ravijuhenditega, et vähendada neutropeeniaohtu või selle tüsistusi (febrilne neutroopenia, pikaajaline neutroopenia või neutropeeniline infektsioon). Esmast profülaktikat G-CSF'iga peab kaaluma kõrget riski kliiniliste tunnustega patsientidel (vanus > 65 aastat, halb üldseisund, eelnevad febrilse neutroopenia episoodid, ulatuslik eelnev kiiritusravi, halb toitumus või teised tõsised kaasuvad haigused), mis loovad eelsoodumuse pikaajalise neutroopenia tüsistuste tõusuks. On tõestatud, et G-CSF'i kasutamine vähendab neutroopenia teket ja raskusastet. Neutroopenia on kabasitakseeli kõige sagedam kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Vererakkude arvu jälgimine on vajalik iga nädal 1. ravitsükli jooksul ning seejärel enne igat uut ravitsükli, et vajadusel kohandada annust.

Febrilse või pikaajalise neutroopenia korral peab annust vähendama, vaatamata asjakohasele ravile (vt lõik 4.2).

Patsientide ravi tohib taas alustada ainult pärast neutrofiilide üldarvu taastumist tasemele $\geq 1500/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.3).

Seedetrakti häired

Tõsise gastrointestinaalse toksilisuse varajasteks sümptomiteks võivad olla kõhuvalu ja hellus, palavik, püsiv kõhukinnisus, kõhulahtisus koos neutroopeniaga või ilma ning neid tuleb hinnata ja ravida kohe. Vajalik võib olla kabasitakseeliga ravi edasi lükkamine või katkestamine.

Iivelduse, oksendamise, diarröa ja dehüdratsiooni risk

Kui pärast kabisitakseeli manustamist tekib patsiendil diarröa, võib selle raviks kasutada tavapäraseid kõhulahtisuse ravimeid. Peab rakendama asjakohaseid meetmeid patsientide rehüdratsiooni tagamiseks. Diarröa võib tekkida sagedamini patsientidel, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi kõhu-vaagnapiirkonda. Dehüdratsatsioon esineb sagedamini 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Patsientide rehüdratsiooni peab rakendama asjakohaseid meetmeid ning kontrollima ja korrigeerima seerumi elektrolüütide, eriti kaaliumi taset. Diarröa ≥ 3 raskusastme korral võib osutuda vajalikuks ravi edasilükkamine või annuse kohandamine (vt lõik 4.2). Iiveldust ja oksendamist võib ravida tavapäraste antiemeetikumidega.

Tõsiste seedetrakti kõrvaltoimete riskid

Kabisitakseeliga ravitud patsientidel on teatatud seedetrakti verejooksust ja perforatsioonist, iileusest, koliidist, k.a surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.8). Ettevaatus on vajalik järgnevate patsientide ravimisel, kellel on suurem risk seedetrakti tüsistuste tekkeks: neutropeeniaga patsiendid, eakad, samaaegne ravi MSPVA-dega, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitori või antikoagulandiga, eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi või seedetrakti haigus nagu haavand ja seedetrakti veritsus.

Perifeerne neuropaatia

Kabisitakseeliga ravitavatel patsientidel on täheldatud perifeerse neuropaatia, perifeerse sensoorse neuropaatia (nt paresteesia, düsesteesia) ja perifeerse motoorse neuropaatia juhtusid. Kabisitakseeliga ravitavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid oma arsti enne ravi jätkamist neuropaatia sümptomite, nt valu, põletustunde, torkimistunde, tuimuse või nõrkuse tekkest. Arstid peavad hindama neuropaatia olemasolu või halvenemist enne igat ravitsükli. Ravi tuleb edasi lükata kuni sümptomite paranemiseni. Püsiva ≥ 2 raskusastmega perifeerse neuropaatia korral peab kabisitakseeli annust vähendama tasemelt 25 mg/m² tasemele 20 mg/m² (vt lõik 4.2).

Aneemia

Kabisitakseeliga ravitavatel patsientidel on täheldatud aneemiat (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist kabisitakseeliga ning kui patsiendil on aneemia või verekaotuse nähud või sümptomid, peab kontrollima hemoglobiini ja hematokriti. Patsientidega, kelle hemoglobiin on <10 g/dl, peab olema ettevaatlik ning rakendama asjakohaseid meetmeid vastavalt kliinilisele näidustusele.

Neerupuudulikkuse risk

Teatatud on neerukahjustusest seoses sepsise, diarröast ja oksendamisest tingitud tõsise dehüdratsiooni ning obstruktiivse uropaatiaga. Täheldatud on neerupuudulikkust, k.a fataalseid juhte. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb kindlaks teha selle põhjus ja patsienti intensiivselt ravida. Kogu ravi vältel kabisitakseeliga tuleb tagada adekvaatne hüdratsioon. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid kohe ööpäevase uriinikoguse olulisest muutumisest. Seerumi kreatiniinisaldust tuleb kontrollida enne ravi algust, koos iga vererakkude arvu määramisega ja alati, kui patsient teatab uriinihulga muutumisest. Ravi kabisitakseeliga tuleb katkestada neerutalitluse mistahes languse korral kuni neerupuudulikkuse CTCAE 4.0 ≥ 3 raskusastmeni.

Respiratoorsed häired

Teatatud on interstitsiaalsest pneumooniast, pneumoniidist ja interstitsiaalsest kopsuhaigusest, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel tekivad pulmonaalsed sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad, peab hoolikalt jälgima, viivitamatult uurima ja asjakohaselt ravima. Soovitatav on katkestada ravi kabisitakseeliga kuni diagnoos on selgunud. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib seisundit parandada. Kabisitakseeliga ravi taasalustamise kasu peab hoolikalt hindama.

Südame rütmihäirete risk

Teatatud on südame rütmihäiretest, kõige sagedamini tahhükardiast ja kodade virvendusest (vt lõik 4.8).

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastased) patsientidel võib olla suurem tõenäosus teatud kõrvaltoimete, k.a neutropeenia ja febrilise neutropeenia tekkeks (vt lõik 4.8).

Maksakahjustusega patsiendid

Ravi Cabazitaxel Accord'iga on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $> 3 \times$ normväärtuse ülemine piir; vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $> 1 \dots \leq 1,5 \times$ normväärtuse ülemine piir või ASAT $> 1,5 \times$ normväärtuse ülemine piir) tuleb vähendada annust (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed

Peab vältima koosmanustamist tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega, sest need võivad suurendada kabasitakseeli kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Kui koosmanustamist CYP3A tugevatoimeliste inhibiitoritega ei saa vältida, tuleb kaaluda toksilisuse hoolikat jälgimist ja kabasitakseeli annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Peab vältima koosmanustamist tugevatoimeliste CYP3A indutseerijatega, sest need võivad vähendada kabasitakseeli kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab 1185 mg alkoholi (etanool) ühes viaalis, mis vastab 395 mg/ml.

Alkoholi sisaldus selle ravimi viaalis on väiksem kui 30 ml-s õlles või 12 ml-s veinis.

Väike alkoholi kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele ja noorukitele. Toime lastele ei ole märkimisväärne.

Võib esineda mõningane toime väikelastele, nt unisus. Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui kasutate teisi ravimeid.

Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi 60 mg annuse manustamise (täiskasvanule kehakaaluga 70 kg) tulemusel on etanooli plasmakontsentratsioon 17 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 2,8 mg 100 ml-s. Täiskasvanul, kes on joonud klaasi veini või 500 ml õlut, on veres alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt ligikaudu 50 mg 100 ml-s.

Kontratseptsioonimeetmed

Mehed peavad kasutama rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 4 kuud pärast kabasitakseeliga ravi lõpetamist (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et kabasitakseel metaboliseerub peamiselt (80%...90%) CYP3A vahendusel (vt lõik 5.2).

CYP3A inhibiitorid

CYP3A tugevatoimelise inhibiitori, ketokonasooli korduv manustamine (400 mg üks kord ööpäevas) põhjustas kabasitakseeli kliirensi langust 20% võrra, mis vastab AUC tõusule 25% võrra.

Seetõttu tuleb CYP3A tugevatoimeliste inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, saquinaviir, telitromütsiin, vorikonasool) samaaegset manustamist vältida, sest kabasitakseeli kontsentratsioon vereplasmas võib tõusta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Koosmanustamine CYP3A mõõduka inhibiitori, aprepitandiga ei mõjutanud kabasitakseelist kliirensit.

CYP3A indutseerijad

CYP3A tugevatoimelise inhibiitori, rifampini korduv manustamine (600 mg üks kord ööpäevas) põhjustas kabasitakseeli kliirensi langust 21% võrra, mis vastab AUC tõusule 17% võrra.

Seetõttu tuleb CYP3A tugevatoimeliste indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal) samaaegset manustamist vältida, sest kabasitakseeli kontsentratsioon vereplasmas võib langeda (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Lisaks peavad patsiendid hoiduma naistepuna ürdi kasutamisest.

OATP1B1

On tõendatud, et kabasitakseel pärsib *in vitro* orgaaniliste anioonide transportpolüpeptiidide OATP1B1 transportvalke. Koostoime risk OATP1B1 substraatidega (nt statiinid, valsartaan, repagliniid) on võimalik, eriti infusiooni ajal (1 tund) ja kuni 20 minutit pärast infusiooni lõppu. Enne infusiooni ja vähemalt 3 tundi pärast infusiooni lõppu on soovitatav jätta 12-tunnine vahemik enne OATP1B1 substraatide manustamist.

Vaktsineerimised

Elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine tsütotoksilisest keemiaravist tingitud puuduliku immuunsusega patsientidele võib põhjustada tõsiseid või fataalseid infektsioone. Kabasitakseeliga ravitavate patsientide vaktsineerimist nõrgestatud elusvaktsiinidega peab vältima. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid ravivastus neile vaktsiinidele võib olla nõrgem.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioonimeetmed

Kabasitakseeli genotoksilisuse riski tõttu (vt lõik 5.3) peavad mehed kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 4 kuud pärast kabasitakseeliga ravi lõpetamist.

Rasedus

Kabasitakseeli kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad andmed. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust emasloomadele toksiliste annuste kasutamisel (vt lõik 5.3) ning et kabasitakseel läbib platsentaarbarjääri (vt lõik 5.3). Samaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib rasedatele naistele manustatud kabasitakseel kahjustada loodet.

Kabasitakseel ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomkatsetest näitavad kabasitakseeli ja selle metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Kabasitakseel kahjustas loomkatsetes isaste rottide ja koerte reproduktiivsüsteemi, mõjutamata funktsionaalselt fertiilsust (vt lõik 5.3). Arvestades taksaanide farmakoloogilist toimet ja aneugeense mehhanismiga genotoksilist potentsiaali ning antud klassi mitmete toimeainete mõju fertiilsusele loomkatsetes, ei saa välistada mõju meeste fertiilsusele.

Meestele peab soovitama sperma konserveerimise alast nõustamist enne ravi alustamist kabasitakseeliga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kabasitakseel mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest see võib põhjustada väsimust ja pearinglust. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot või käsitseda masinaid, kui neil on need kõrvaltoimed ravi ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kabasitakseeli ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hinnati 3 juhuslikustatud, avatud, kontrollrühmaga uuringus (TROPIC, PROSELICA ja CARD) kokku 1092 patsiendil metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga, keda raviti kabasitakseeliga annuses 25 mg/m²

üks kord iga 3 nädala järel randomiseeritud avatud kontrolliga III faasi uuringus. Ravi kestuse mediaan kabisitakseeliga oli 6...7 tsükli.

Järgnevas tabelis on kõrvaltoimete sagedused nende 3 uuringu koondandmete põhjal. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed kõikides raskusastmetes olid aneemia (99,0%), leukopeenia (93,0%), neutropeenia (87,9%), trombotsütopeenia (41,1%), diarröa (42,1%) väsimus (25,0%) ja asteenia (15,4%). Kõige sagedasemad ≥ 3 . raskusastmega kõrvaltoimed, mis tekkisid vähemalt 5% patsientidest olid neutropeenia (73,1%), leukopeenia (59,5%), aneemia (12,0%), febrilne neutropeenia (8,0%) ja diarröa (4,7%).

Ravi kabisitakseeliga katkestati kõrvaltoimete sarnase sagedusega kõigis 3 uuringus (18,3% TROPIC, 19,5% PROSELICA ja 19,8% CARD). Kõige sagedasemad ($> 1\%$) kõrvaltoimed, mille tõttu tuli ravi kabisitakseeliga katkestada, olid hematuuria, väsimus ja neutropeenia.

Kõrvaltoimete kokkuvõte koondtabelina

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2 vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele ja esinemissageduse kategooriatele. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete raskusaste vastab CTCAE 4.0 määratlusele (≥ 3 . raskusaste = $G \geq 3$). Esinemissagedused hõlmavad kõiki raskusastmeid ning on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: kõrvaltoimed ja hematoloogilised kõrvalekalded, millest teatati kabisitakseeli ja prednisooni või prednisolooni kombinatsioonravi korral koondandmete analüüsis (n=1092).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed n (%)			≥ 3 . raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septiline šokk			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Tselluliit			8 (0,7)	3 (0,3)
	Kuseteede infektsioon		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripp		22 (2,0)		0
	Tsüstiit		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ülemiste hingamisteede infektsioon		23 (2,1)		0
	<i>Herpes zoster</i>		14 (1,3)		0
	Kandidiaas		11 (1,0)		1 ($< 0,1$)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Aneemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombotsütopeenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febrilne neutropeenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus			7 (0,6)	0
Ainevahetus ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehüdratsioon		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hüperglükeemia		11 (1,0)		7 (0,6)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed n (%)			≥3. raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	
	Hüpokaleemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Psühhiaatrilised häired	Insomnia		45 (4,1)		0
	Ärevus		13 (1,2)		0
	Segasusseisund		12 (1,1)		2 (0,2)
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia		64 (5,9)		0
	Maitsetundlikkuse häired		56 (5,1)		0
	Perifeerne neuropaatia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Perifeerne sensoorne neuropaatia		20 (5,4)		1 (0,3)
	Polüneuropaatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Paresteesia		46 (4,2)		0
	Hüpesteesia		18 (1,63)		1 (< 0,1)
	Pööritustunne		63 (5,8)		0
	Peavalu		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Ishias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Silma kahjustused	Konjunktiviit		11 (1,0)		0
	Suurenenud pisaravoolus		22 (2,0)		0
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Tinnitus</i>			7 (0,6)	0
	Vertiigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Südame häired*	Kodade virvendus		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahhükardia		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon		38 (3,5)		5 (0,5)
	Süvaveenitromboos		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hüpertensioon		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostaatiline hüpotensioon			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kuumahood		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Õhetus			9 (0,8)	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Köha		79 (7,2)		0
	Suu ja neelupiirkonna valu		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumoonia		26 (2,4)		16 (1,5)
	Kopsuarteri trombemboolia		30 (2,7)		23 (2,1)
Seedetrakti häired	Diarröa	460 (42,1)			51 (4,7)
	Iiveldus	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oksendamine	207 (19,0)			14 (1,3)
	Kõhukinnisus	202 (18,5)			8 (0,7)
	Kõhuvalu		105 (9,6)		15 (1,4)
	Düspepsia		53 (4,9)		0
	Ülakõhuvalu		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemorroidid		22 (2,0)		0

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed n (%)			≥3. raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	
	Gastroösofageaalne reflukshaigus		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Päraku hemorraagia		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suukuivus		19 (1,7)		2 (0,2)
	Kõhupuhitus		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatiit		46 (4,2)		2 (0,2)
	Iileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastriit			10 (0,9)	0
	Koliit*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Seedetrakti perforatsioon			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Seedetrakti hemorraagia			2 (0,2)	1 (<0,1)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia		80 (7,3)		0
	Kuiv nahk		23 (2,1)		0
	Erüteem			8 (0,7)	0
	Küünte kahjustus		18 (0,6)		0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavaalu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgia		88 (8,1)		9 (0,8)
	Valu jäsemetes		76 (7,0)		9 (0,8)
	Lihasspasmid		51 (4,7)		2 (0,2)
	Müalgia		40 (3,7)		1 (0,3)
	Rindkere lihaste ja luustiku valu		34 (3,1)		3 (0,3)
	Lihasnõrkus		31 (2,8)		1 (0,2)
	Küljevalu		17 (1,6)		5 (0,5)
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerupuudulikkus		21 (1,9)		14 (1,3)
	Neerupuudulikkus			8 (0,7)	6 (0,5)
	Düsuuria		52 (4,8)		0
	Neerukoolika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakisuuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hüdronefroos		25 (2,3)		13 (1,2)
	Kusepeetus		36 (3,3)		4 (0,4)
	Kusepidamatus		22 (2,0)		0
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Kuseteede obstruktsioon			8 (0,7)	6 (0,5)
	Vaagnapiirkonna valu		20 (1,8)		5 (0,5)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	133 (30,5)			42 (3,8)
	Asteenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pürekсия		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerne ödeem		96 (8,8)		2 (0,2)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed n (%)			≥3. raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	
	Limaskestapõletik		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Valu		36 (3,3)		7 (0,6)
	Valu rindkeres		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödeem			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Külmavärinad		12 (1,1)		0
	Halb enesetunne		21 (1,9)		0
	Kaalulangus		81 (7,4)		0
Uuringud	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminaaside aktiivsuse tõus			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a põhineb laboratoorsetel väärtustel

* vt detailne kirjeldus allpool

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Neutropeenia ja sellega seotud kliinilised juhud

On tõestatud, et G-CSF'i kasutamine vähendab neutropeenia tekkesagedust ja raskusastet (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

≥ 3. raskusastmega neutropeenia esinemissagedus laboriandmete põhjal varieerus 44,7%...76,7% sõltuvalt G-CSF manustamisest, olles madalaim G-CSF profülaktilisel manustamisel. Sarnaselt varieerus febrilise neutropeenia esinemissagedus 3,2%...8,6%.

Neutropeenilistest tüsistustest (k.a febrilne neutropeenia, neutropeeniline infektsioon/sepsis ja neutropeeniline koliit), mis mõnikord lõppesid surmaga, teatati 4,0% patsientidest, kes said esmast profülaktikat G-CSF'iga ja 12,8% patsientidest, kes ei saanud.

Südame häired ja arütmia

Koondandmete analüüsi põhjal teatati südamejuhtudest 5,5% patsientidest, kellest 1,1% oli ≥ 3. raskusastme südame rütmihäire. Tahhükardiat esines kabasitakseeliga 1,0%, millest vähem kui 0,1% oli ≥ 3. raskusastmega. Kodade virvenduse esinemissagedus oli 1,3%. Südamepuudulikkusest teatati 2 patsiendil (0,2%), kellest üks suri. Fataalsest vatsakeste fibrillatsioonist teatati 1 patsiendil (0,3%) ning südameseiskusest 3 patsiendil (0,5%). Ükski juht ei olnud uurija hinnangul ravimiga seotud.

Hematuuria

Koondandmete analüüsis oli mis tahes raskusastmega hematuuria sagedus 18,8% annusega 25 mg/m² (vt lõik 5.1).

Peaaegu pooltel juhtudest leiti dokumenteeritud soodustavaid kaastegureid, nt haiguse progresseerumine, instrumentaarsed toimingud, infektsioon või ravi antikoagulantide, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või atsetüülsalitsüülhappega.

Muud laboratoorsed kõrvalekalded

Koondandmete analüüsis olid ≥ 3. raskusastme aneemia, ASAT, ALAT ja bilirubiinisalduse tõusu esinemissagedused laboratoorse leiu alusel vastavalt 12,0%; 1,3%; 1,0% ja 0,5%.

Seedetrakti häired

Täheldatud on koliiti (sealhulgas enterokoliit ja neutropeeniline koliit) ja gastriiti. Teatatud on ka seedetrakti verejooksust, seedetrakti perforatsioonist ja iileusest (soole obstruktsioon) (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed häired

Teatatud on interstitsiaalse pneumoonia, pneumoniidi ja interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga ning mille sagedus ei ole teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel; vt lõik 4.4).

Neerude ja kusteede häired

Aeg-ajalt on teatatud tsüstiidist, k.a hemorraagilisest tsüstiidist kiiritusravi järelreaktsioonina.

Lapsed

Vt lõik 4.2

Teised eripopulatsioonid

1092 patsiendi hulgas, keda eesnäärmevähi uuringutes raviti kabasitakseeliga annuses 25 mg/m², oli 755 patsienti 65-aastased või vanemad, k.a 238 patsienti vanuses üle 75 aasta.

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed, millest teatati 65-aastastel ja vanematel patsientidel $\geq 5\%$ sagedamini kui noorematel patsientidel, olid väsimus (33,5% vs 23,7%), astenia (23,7% vs 14,2%), kõhukinnisus (20,4% vs 14,2%) ja düspnoe (10,3% vs 5,6%). 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli samuti noorematest 5% sagedamini neutropeeniat (90,9% vs 81,2%) ja trombotsütopeeniat (48,8% vs 36,1%).

≥ 3 . raskusastme neutropeeniast ja febrilsest neutropeeniast teatati suurima sageduserinevusega vanuserühmade vahel (vastavalt 14% ja 4% sagedamini ≥ 65 -aastastel patsientidel, võrreldes patsientidega, kes olid nooremad kui 65 aastat; vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kabasitakseelile ei ole teadaolevat antidooti. Üleannustamise prognoositavad kõrvaltoimed seisnevad kõrvaltoimete ägenemises luuüdi supressiooni ja seedetrakti häiretena.

Üleannustamise korral peab patsienti hoidma spetsialiseerunud osakonnas hoolika jälgimise all.

Patsientidele tuleb manustada G-CSF'i nii ruttu kui võimalik pärast üleannustamise avastamist. Tuleb rakendada teisi asjakohaseid sümptomaatilisi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD04.

Toimemehhanism

Kabasitakseel on kasvajavastane aine, mis toimib, häirides rakkude mikrotubulaarset võrgustikku.

Kabasitakseel seondub tubuliiniga ning soodustab mikrotuubulite moodustumist tubuliinist, takistades samal ajal nende lagundamist. See viib mikrotuubulite stabiliseerumiseni, mille tulemuseks on rakkude mitootilise ja interfaasifunktsioonide pärssimine.

Farmakodünaamilised toimed

Kabasitakseelil oli laiaspektriline kasvajavastane aktiivsus inimese kauglearenenud kasvajakoe siirikutesse hiirtel. Kabasitakseel toimib dotsetakseel-tundlikele kasvajatele. Lisaks toimis kabasitakseel kasvajamudelitele, mis olid resistentsed keemiaravile, k.a dotsetakseel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kabasitakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonravis prednisooni või prednisolooniga hinnati randomiseeritud, avatud, rahvusvahelises, mitmekeskuselises, III faasi uuringus (uuring EFC6193) patsientidega, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mida oli eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS), määratletuna ajana randomiseerimishetkest kuni kasvaja progressioonini, prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) progressioonini, valu progressioonini või surmani mistahes põhjusel, misiganes esimesena toimus; kasvaja ravivastuse määr RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriumite alusel; PSA progressioon, määratletuna kui PSA tõus $\geq 25\%$ ravile mitteallunud juhtudel või $> 50\%$ ravile allunud juhtudel; PSA ravivastus (PSA sisalduse langus seerumis vähemalt 50%); valu progresseerumine (hinnatuna McGill-Melzack'i küsimustiku PPI skaala (*Present Pain Intensity*) ja valuvaigisti skoori (AS, *analgesic score*) alusel) ning valu ravivastus, määratletuna kui PPI mediaani enam kui 2-punktiline vähenemine ilma AS kaasuva tõusuta või valuvaigistite kasutamise vähenemine $\geq 50\%$ AS-i keskmisest lähteväärtusest ilma valu kaasuva lisandumiseta.

Kokku 755 patsienti randomiseeriti saama ravi kabasitakseeli'ga annuses 25 mg/m^2 intravenoosselt iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 10 mg suu kaudu iga päev, kokku maksimaalselt 10 tsüklit ($n=378$) või mitoksantrooniga annuses 12 mg/m^2 intravenoosselt iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 10 mg suu kaudu iga päev, kokku maksimaalselt 10 tsüklit ($n=377$).

Uuringusse kaasati patsiente vanuses üle 18 aasta, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mis oli mõõdetav RECIST kriteeriumite alusel, või mittemõõdetav haigus koos PSA taseme tõusu või uute kollete ilmnemisega ning ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime 0...2. Patsientidel pidi olema neutrofiile $> 1500/\text{mm}^3$, trombotsüüte $> 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobiin $> 10 \text{ g/dl}$, kreatiniin $< 1,5 \times \text{ULN}$, üldbilirubiin $< 1 \times \text{ULN}$, ASAT ja ALAT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel viimase 6 kuu jooksul oli olnud südame paispuudulikkus või müokardi infarkt, ning ravile allumatu südamearütmia, isheemiatõvega ja/või hüpertensiooniga patsiente.

Ravihaarade demograafilised näitajad, k.a vanus, rass ja ECOG sooritusvõime (0...2) olid hästi tasakaalus. Kabasitakseeli rühmas oli keskmine vanus 68 aastat (vahemik 46...92) ning rassiline jaotus oli 83,9% europiidne; 6,9% aasia/idamaa; 5,3% mustanahalised ja 4% muud.

Ravitsüklite arvu mediaan oli kabasitakseeli rühmas 6 ja mitoksantrooni rühmas 4. Patsientide osakaal, kellel viidi uuringuravi lõpuni (10 tsüklit) oli kabasitakseeli rühmas 29,4% ja võrdlusravi rühmas 13,5%.

Üldine elulemus oli kabasitakseeliga oluliselt pikem kui mitoksantrooniga (vastavalt 15,1 kuud *versus* 12,7 kuud); surmarisk vähenes mitoksantrooniga võrreldes 30% (vt tabel 3 ja joonis 1).

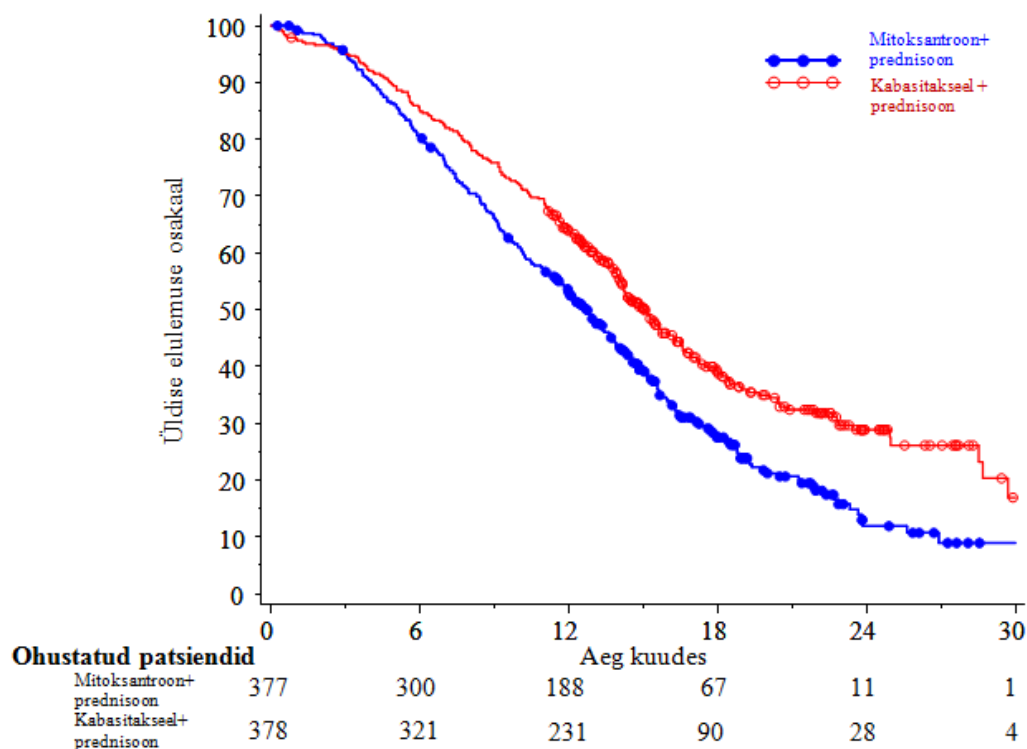
59 patsiendist koosnevale alarühmale (29 patsienti kabasitakseeli haaras, 30 patsienti mitoksantrooni haaras) manustati eelnevalt dotsetakseeli kumulatiivne annus $< 225 \text{ mg/m}^2$. Selle patsientide rühma üldine elulemus ei erinenud olulisel määral (HR (95%CI) 0,96 (0,49...1,86)).

Tabel 3: kabasitakseeli efektiivsus uuringus EFC6193 metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientide ravis.

	kabasitakseel + prednisoon n=378	mitoksantroon + prednisoon n=377
Üldine elulemus		
Surnud patsientide arv (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	15,1 (14,1...16,3)	12,7 (11,6...13,7)
Riskitiheduste suhe (<i>hazard ratio</i> , HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59...0,83)	
p-väärtus	<0,0001	

¹riskitiheduste suhet hinnati Cox'i mudeliga; HR alla 1 on kabasitakseeli kasuks.

Joonis 1: üldise elulemuse Kaplan Meieri kõverad (EFC6193).



PFS paranes kabasitakseeli haaras, võrreldes mitoksantrooni haaraga: vastavalt 2,8 (2,4...3,0) kuud versus 1,4 (1,4...1,7) kuud, HR (95% CI) 0,74 (0,64...0,86), p<0,0001.

Kasvaja ravivastuse määr oli kabasitakseeli ravihaaras oluliselt kõrgem kui mitoksantrooni haaras: vastavalt 14,4% (95% CI: 9,6...19,3) ja 4,4% (95%CI: 1,6...7,2), p=0,0005.

Sekundaarsed PSA tulemusnäitajad olid kabasitakseeli haaras positiivsed. Aja mediaan PSA progressioonini oli kabasitakseeli haaras 6,4 kuud (95%CI: 5,1...7,3), võrreldes 3,1 kuuga (95%CI: 2,2...4,4) mitoksantrooni haaras; HR 0,75 (95%CI: 0,63...0,90), p=0,0010. PSA ravivastuse määr oli kabasitakseeli haara patsientidel 39,2% (95%CI: 33,9...44,5) versus 17,8% mitoksantrooni haara patsientidel (95% CI: 13,7...22,0), p=0,0002.

Valu progressiooni ja valu ravivastuse määra erinevus ravihaarade vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Mitmekeskuselises, rahvusvahelises, juhuslikustatud, avatud, samaväärsuse III faasi uuringus (uuring EFC11785), juhuslikustati 1200 patsienti, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mida oli eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga, saama ravi kabasitakseeliga annuses 25 mg/m² (n=602) või 20 mg/m² (n=598). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

Uuring saavutas esmase eesmärgi, tõendades kabasitakseeli annuse 20 mg/m² samaväärsust annusega 25 mg/m² (vt tabel 4). Statistiliselt oluliselt ($p < 0,001$) suuremal osal patsientidest 25 mg/m² rühmas (42,9%) saavutati PSA ravivastus, võrreldes 20 mg/m² rühmaga (29,5%). 20 mg/m² rühma patsientidel täheldati statistiliselt oluliselt suuremat PSA progresseerumise riski kui 25 mg/m² rühma patsientidel (HR 1,195; 95%CI: 1,025 kuni 1,393). Teiste, teiseste tulemusnäitajate osas (PFS, kasvaja ja valu ravivastus, kasvaja ja valu progressioon, FACT-P küsimustiku 4 alamkategoriat) statistiliselt olulist erinevust ei olnud.

Tabel 4. Üldine elulemus uuringus EFC11785 kabasitakseeli 25 mg/m² rühmas, võrreldes kabasitakseeli 20 mg/m² rühmaga (ravikavatsuslik analüüs) – esmane efektiivsuse tulemusnäitaja

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Üldine elulemus		
Surmade arv, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediaanne elulemus (95% CI) (kuud)	13,4 (12,19 kuni 14,88)	14,5 (13,47 kuni 15,28)
Riskitiheduste suhe ^a		
<i>versus</i> CBZ25+PRED	1,024	-
1-suunaline 98,89% UCI	1,184	-
1-suunaline 95% LCI	0,922	-

CBZ20=kabasitakseel 20 mg/m², CBZ25=kabasitakseel 25 mg/m², PRED=Prednisoon/Prednisoloon
CI=usaldusvahemik, LCI=usaldusvahemiku alampiir, UCI=usaldusvahemiku ülempiir

^a riskitiheduste suhet on hinnatud Cox'i proportsionaalsete riskide regressioonimudeliga.

Riskitiheduste suhe < 1 viitab madalamale riskile kabasitakseeli annusega 20 mg/m² võrreldes annusega 25 mg/m².

Kabasitakseeli annuse 25 mg/m² ohutusprofiil uuringus EFC11785 oli kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane uuringus EFC6193 täheldatuga. Uuring EFC11785 tõendas kabasitakseeli annuse 20 mg/m² paremat ohutusprofiili.

Tabel 5. Ohutusandmete kokkuvõte kabasitakseeli annusega 25 mg/m², võrreldes annusega 20 mg/m², uuringus EFC11785.

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Mediaanne tsüklite arv/ mediaanne ravi kestus	6/18 nädalat	7/21 nädalat
Vähendatud annusega patsientide arv	20 kuni 15 mg/m ² : 58 (10,0%) 15 kuni 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	25 kuni 20 mg/m ² : 128 (21,5%) 20 kuni 15 mg/m ² : 19 (3,2%) 15 kuni 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
n (%)		

Igas raskusastmes kõrvaltoimed^a (%)

Diarröa	30,7	39,8
Iiveldus	24,5	32,1
Väsimus	24,7	27,1
Hematuuria	14,1	20,8
Asteenial	15,3	19,7
Vähenenud söögiisu	13,1	18,5
Oksendamine	14,5	18,2
Kõhukinnisus	17,6	18,0
Seljavalu	11,0	13,9
Kliiniline neutropeenia	3,1	10,9
Kusetee infektsioon	6,9	10,8
Perifeerne sensoorne neuropaatia	6,6	10,6
Düsgeusia	7,1	10,6

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
≥ 3 raskusastme kõrvaltoimed^b (%)		
Kliiniline neutropeenia	2,4	9,6
Febriilne neutropeenia	2,1	9,2
Hematoloogilised kõrvalekalded^c (%)		
≥ 3 raskusastme neutropeenia	41,8	73,3
≥ 3 raskusastme aneemia	9,9	13,7
≥ 3 raskusastme trombotsütopeenia	2,6	4,2

CBZ20=kabasiitakseel 20 mg/m², CBZ25=kabasiitakseel 25 mg/m², PRED=Prednisoon/Prednisoloon

^a Igas raskusastmes kõrvaltoimed tekkesagedusega üle 10%

^b ≥ 3 raskusastme kõrvaltoimed tekkesagedusega üle 5%

^c laboratoorsete väärtuste põhjal

Prospektiivses rahvusvahelises juhuslikustatud aktiivse kontrolliga ja avatud 4. faasi uuringus (uuring LPS14201/CARD) juhuslikustati 255 metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsienti, keda varem raviti mis tahes järjekorras dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga ja androgeenretseptorile toimiva ainega (abirateroon või ensalutamiid, koos haiguse progresseerumisega 12 kuu jooksul pärast ravi alustamist), manustama kas kabasiitakseeli annuses 25 mg/m² iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 5 mg 2 korda ööpäevas (n = 129) või ensalutamiidi 160 mg üks kord ööpäevas (n = 126). Esmane tulemusnäitaja oli eesnäärmevähiga 2. tüüpi (Prostate Cancer Working Group-2; PCWG2) määratletud radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS). Teised tulemusnäitajad hõlmasid üldist elulemust, progressioonivaba elulemust, PSA vastust ja kasvaja vastust.

Ravihaarade demograafilised näitajad ja haigustunnused olid tasakaalus. Lähteväärtustena oli medianne vanus 70 aastat, 95% patsientidest ECOG sooritusvõime 0...1 ja Gleasoni skoor 8. Patsientidest 61% oli eelnevalt ravitud androgeenretseptorile toimiva ainega pärast eelvat ravi dotsetakseeliga.

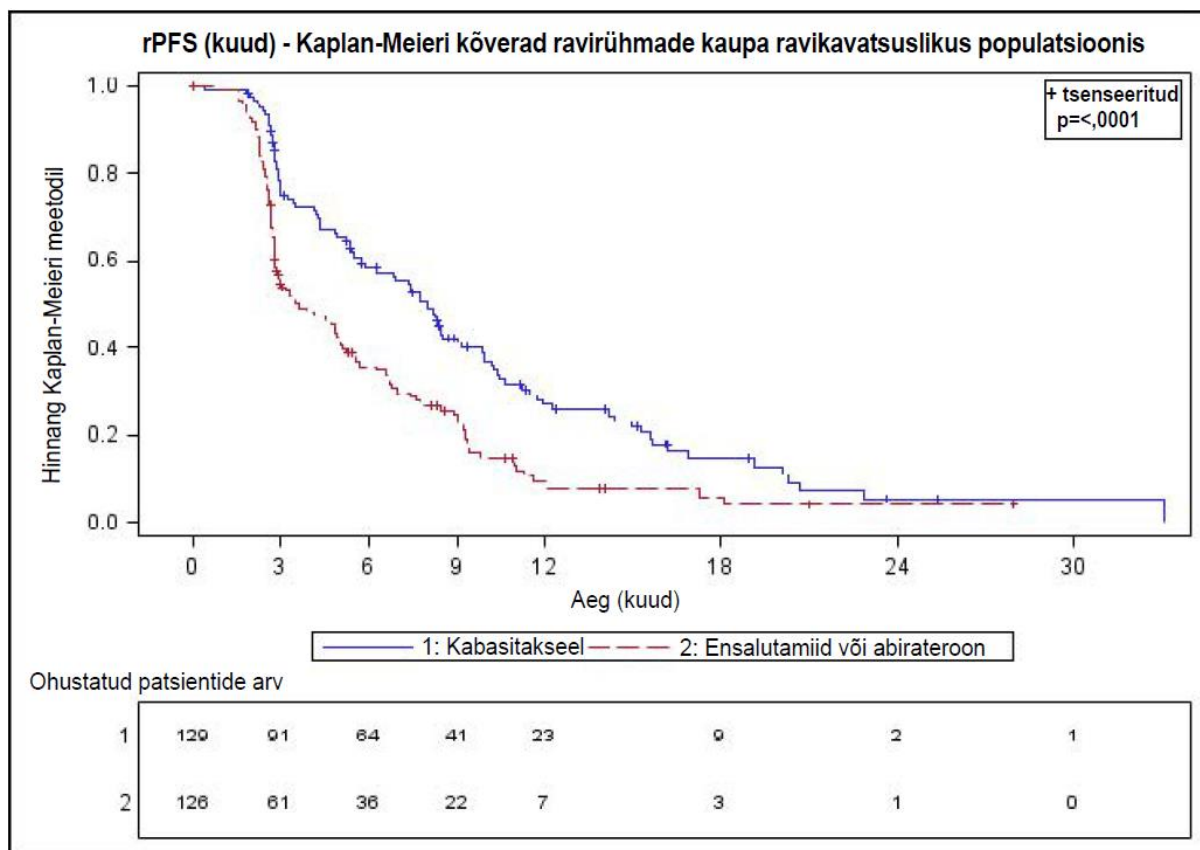
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja: rPFS oli kabasiitakseeliga oluliselt pikem võrreldes androgeenretseptorile toimiva ainega (vastavalt 8,0 kuud versus 3,7 kuud), radiograafilise progresseerumise risk vähenes 46% võrreldes androgeenretseptorile toimiva ainega (vt tabel 6 ja joonis 2).

Tabel 6: Kabasiitakseeli efektiivsus CARD-uuringus metastaatilise, kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga ravis (ravikavatsuslik analüüs) – radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS)

	Kabasiitakseel + prednisoon/prednisoloon + G-CSF n=129	Androgeenretseptorile toimiv aine: abirateroon + prednisoon/prednisoloon või ensalutamiid n=126
Juhtude arv andmekogumise lõppkuupäevaks (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
rPFS mediaan (kuud) (95% CI)	8,0 (5,7 kuni 9,2)	3,7 (2,8 kuni 5,1)
Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)	0,54 (0,40 kuni 0,73)	
p-väärtus ¹	< 0,0001	

¹logaritmiline astaktest, olulise erinevuse lävendväärtus = 0,05

Joonis 2. Esmane tulemusnäitaja: radiograafilise progressioonivaba elulemuse graafik Kaplan-Meieri meetodil (ravikavatsuslik populatsioon)



Ristmärgid kõveral osundavad tsenseeritud andmetele

rPFS plaaniline analüüs juhuslikustamisel rakendatud kihitamistegurite põhjal määratletud alarühmades andis tulemuseks riskitiheduste suhte 0,61 (95% usaldusvahemik 0,39...0,96) patsientidel, keda oli ravitud dotsetakseeliga enne androgeenretseptorile toimivat ainet, ja riskitiheduste suhte 0,48 (95% usaldusvahemik 0,32...0,70) patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga pärast androgeenretseptorile toimivat ainet.

Kabasitakseel oli statistiliselt parem kui androgeenretseptorile toimivad võrdlusravimid kõigi alfa-kaitstud peamiste teiseste tulemusnäitajate osas, k.a üldine elulemus (13,6 kuud kabasitakseeli rühmas *versus* 11,0 kuud androgeenretseptorile toimiva aine ravimrühmas, HR 0,64, 95% CI 0,46...0,89; $p = 0,008$), progressioonivaba elulemus (4,4 kuud kabasitakseeli rühmas *versus* 2,7 kuud androgeenretseptorile toimiva aine ravimrühmas, HR 0,52; 95% CI 0,40...0,68), kinnitatud PSA vastus (kabasitakseeli rühmas 36,3% *versus* 14,3% androgeenretseptorile toimiva aine ravihaaras, $p = 0,0003$) ja parim kasvjavastus (36,5% kabasitakseeli ravihaaras ja 11,5% androgeenretseptorile toimiva aine ravihaaras, $p = 0,004$).

Uuringus CARD täheldatud kabasitakseeli 25 mg/m² ohutusprofiil oli üldiselt kooskõlas uuringutes TROPIC ja PROSELICA täheldatuga (vt lõik 4.8). ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli kabasitakseeli ravihaaras 53,2% *versus* 46,0% androgeenretseptorile toimivate ainete ravihaaras. ≥ 3 . raskusastme raskete kõrvaltoimete esinemissagedus oli kabasitakseeli ravihaaras 31,7% *versus* 37,1% androgeenretseptorile toimivate ainete ravihaaras. Kõrvaltoimete tõttu uuringuravi jäädavalt lõpetanud patsientide esinemissagedus oli kabasitakseeli ravihaaras 19,8% *versus* 8,1% androgeenretseptorile toimivate ainete ravihaaras. Surmaga lõppenud kõrvaltoimega patsientide esinemissagedus oli kabasitakseeli ravihaaras 5,6% *versus* 10,5% androgeenretseptorile toimivate ainete ravihaaras.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada kabasitakseeliga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta eesnäärmevähi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kabasitakseeli hinnati avatud mitmekeskuselises 1./2. faasi uuringus kokku 39 lapsel (vanus 4 kuni 18 aastat uuringu 1. faasis ja vanus 3 kuni 16 aastat uuringu 2. faasis). 2. faasi osa ei tõendanud kabasitakseeli efektiivsust monoravimina lastel ajutüve sillaosa retsidiveerunud või refraktaarse, diffuusse glioomi (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) ja vähediferentseerunud glioomi (*high grade glioma*, HGG) ravis annusega 30 mg/m².

5.2 Farmakokineetilised omadused

Populatsiooni farmakokineetika analüüs teostati 170 patsiendil, k.a soliidtuumoritega patsiendid (n=69), metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid (n=34) ja metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid (n=67). Nendele patsientidele manustati kabasitakseeli annuses 10...30 mg/m² iga nädal või iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pärast kabasitakseeli manustamist 1-tunnise infusioonina annuses 25 mg/m² metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidele (n=67) oli C_{max} 226 ng/ml (variatsioonikoefitsient (CV): 107%) ning saavutati 1-tunnise infusiooni lõpuks (T_{max}). Keskmine AUC oli 991 ng.h/ml (CV: 34%). Kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientidel (n=126) ei täheldatud annusvahemikus 10...30 mg/m² annuse proportsionaalsuses suuremaid kõrvalekaldeid.

Jaotumine

Püsitasakaalu korral oli jaotusruumala (V_{ss}) 4870 l (2640 l/m² patsiendil, kelle kehapindala mediaan on 1,84 m²).

In vitro seondus kabasitakseel inimese seerumvalkudega 89%...92%, mittesatureeruvalt kuni 50000 ng/ml, mis ületab kliinilistes uuringutes täheldatud maksimaalse kontsentratsiooni. Kabasitakseel seondub peamiselt seerumalbumiiniga (82,0%) ja lipoproteiinidega (87,9% HDL, 69,8% LDL ja 55,8% VLDL). Vere-plasma kontsentratsioonide suhe inimese veres *in vitro* oli vahemikus 0,90...0,99, mis näitab, et kabasitakseel jaotub võrdselt vere ja plasma vahel.

Biotransformatsioon

Kabasitakseel metaboliseerub ulatuslikult maksas (>95%), peamiselt CYP3A isoensüümi vahendusel (80%...90%). Kabasitakseel on peamine tsirkuleeriv ühend inimese vereplasmas. Vereplasmast on kindlaks tehtud seitse metaboliiti (k.a 3 aktiivset metaboliiti, mis tekivad O-demetülatatsioonil), millest peamine moodustab lähteaine süsteemsest saadavusest 5%. Inimese uriini ja roojaga eritub ligikaudu 20 kabasitakseeli metaboliiti.

In vitro uuringute põhjal on võimalik peamiselt CYP3A substraadiks olevate ravimite pärssimine kabasitakseeli poolt kliinilist tähendust omavas kontsentratsioonis.

Kliiniline uuring on näidanud, et kabasitakseel (25 mg/m², manustatuna ühekordselt 1-tunnise infusioonina) ei mõjuta midasolaami, CYP3A testsubstraadi, sisaldust vereplasmas. Seetõttu ei ole terapeutilistes annustes CYP3A substraatide ja kabasitakseeli koosmanustamisel patsientidele kliiniline mõju ootuspärane.

Teiste CYP ensüümide (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6) substraadiks olevate ravimite võimaliku pärssimise ohtu ei ole nagu ei ole ka ohtu CYP1A, CYP2C9 ja CYP3A induksiooniks kabasitakseeli mõjul. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* varfariini peamist biotransformatsiooniteed 7-hüdroksüvarfariiniks, mida vahendab CYP2C9. Seetõttu ei ole ootuspärane kabasitakseeli farmakokineetiline koostoime varfariiniga *in vivo*. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* multiravimresistentseid valke (MRP): MRP1 ja MRP2 või orgaaniliste katioonide transporterit (OCT1). Kabasitakseel pärssis P-glükoproteiini- (PgP-) transporti (digoksiin, vinblastiin) ja rinnavähiresistentseid valke (BRCP) (metotreksaat) ja orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi OATP1B3 (CCK8) kontsentratsioonides, mis ületasid kliinilisi vähemalt 15 korda, kuid pärssis OATP1B1 (östradiol-17β-glükuroniid) transporti kontsentratsioonides, mis ületasid kliinilisi ainult 5 korda. Seetõttu on koostoime oht MRP, OCT1, PgP ja OATP1B3 substraatidega *in vivo* annusega 25 mg/m² ebatõenäoline. Koostoime risk OATP1B1 transporteriga on võimalik, eriti infusiooni ajal (1 tund) ja kuni 20 minutit pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast [^{14}C]-kabisitakseeli 1-tunnist infusiooni annuses 25 mg/m², elimineerus ligikaudu 80% manustatud annusest 2 nädalaga. Kabisitakseel eritub peamiselt roojaga mitmete metaboliitidena (76% annusest); vähem kui 4% manustatud annusest eritub neerude kaudu kabisitakseeli ja selle metaboliitidena (2,3% manustatud ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga).

Kabisitakseelil on kõrge plasmakliirens 48,5 l/h (26,4 l/h/m² patsiendil, kelle kehapindala mediaan on 1,84 m²) ja pikk terminaalne poolväärtusaeg 95 tundi.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 70 patsiendiga vanuses 65 aastat ja üle selle (57 patsienti vanuses 65...75 ja 13 patsienti üle 75 aasta) ei täheldatud vanuse mõju kabisitakseeli farmakokineetikale.

Lapsed

Kabisitakseeli ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud.

Maksakahjustus

Kabisitakseel eemaldatakse peamiselt maksa metabolismi kaudu.

Suunitletud uuringus 43 pahaloomulise kasvajaga patsiendiga, kellel oli maksakahjustus, ei mõjutanud kerge maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis $> 1... \leq 1,5$ x normväärtuse ülemine piir või ASAT $> 1,5$ x normväärtuse ülemine piir) või mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis $> 1,5... \leq 3,0$ x normväärtuse ülemine piir) kabisitakseeli farmakokineetikat. Kabisitakseeli maksimaalne talutav annus oli vastavalt 20 ja 15 mg/m².

Kolmel raske maksakahjustusega patsiendil (üldbilirubiin seerumis > 3 x normväärtuse ülemine piir) täheldati puhastumise aeglustumist 39%, võrreldes kerge maksakahjustusega patsientidega, mis viitab raske maksakahjustuse teatud mõjule kabisitakseeli farmakokineetikale. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole kabisitakseeli maksimaalne talutav annus kindlaks tehtud.

Arvestades ohutuse ja talutavuse andmeid, tuleb kerge maksakahjustusega patsientidel vähendada kabisitakseeli annust (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Cabazitaxel Accord on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kabisitakseel eritub neerude kaudu minimaalselt (2,3% annusest). Populatsiooni farmakokineetika analüüs 170 patsiendil, mis hõlmas 14 patsienti mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vahemikus 30...50 ml/min) ja 59 patsienti kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vahemikus 50...80 ml/min) näitas siiski, et kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta oluliselt kabisitakseeli farmakokineetikat. Seda kinnitas vastava suunitlusega võrdlev farmakokineetiline uuring normaalse neerutalitlusega (8 patsienti), mõõduka neerukahjustusega (8 patsienti) ja raske neerukahjustusega (9 patsienti) soliidtuumoriga patsientidega, kellele manustati kabisitakseeli 25 mg/m² ühekordse intravenoosse infusioonina mitu ravitsükli.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mis ilmnesisid koertel pärast ühekordset, 5-päevase või nädalase intervalliga manustamist kliinilisest madalama süsteemse saadavuse korral ning millel võib olla kliiniline tähendus, olid arteriolaarne/periarteriolaarne maksanekroos, sapijuhade hüperplaasia ja/või hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mis ilmnesisid rottidel korduvmanustamise toksilisuse uuringutes kliinilisest kõrgema süsteemse saadavuse korral ning millel võib olla kliiniline tähendus, olid silmakahjustused, mida iseloomustas silmaläätse subkapsulaarsete kiudude turse/degeneratsioon. Need toimed olid osaliselt pöörduvad 8 nädala pärast.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole kabisitakseeliga tehtud.

Kabasitakseel ei kutsunud esile mutatsioone bakteriaalse pöördmutatsiooni (Amesi) testis. Kabasitakseel ei olnud klastogeenne *in vitro* katses inimese lümfotsüütidega (ei põhjustanud kromosoomide struktuuralseid kõrvalekaldeid, kuid suurendas polüpoidsete rakkude arvu) ja põhjustas mikrotuumakeste arvu suurenemist rottidel *in vivo* katses. Need (aneugeense mehhanismiga) genotoksilisuse ilmingud tulenevad aine farmakoloogilisest toimest (tubuliini depolümerisatsiooni pärssimine).

Kabasitakseel ei mõjutanud isasrottide paaritumiskäitumist või fertiilsust. Korduvmannustamise toksilisuse uuringutes täheldati rottidel seemnepõie degeneratsiooni ja seemnejuha atroofiat munandites ning koertel munandite degeneratsiooni (minimaalset üksikute epiteelirakkude nekroosi munandimanustes). Süsteemne saadavus loomadel oli sama, mis inimestel kabasitakseeli kliiniliste annuste manustamisel.

Kabasitakseeli intravenoosne manustamine emasrottidele üks kord päevas 6. kuni 17. gestatsioonipäevani põhjustas embrüofetaalset toksilisust, mis oli seotud toksilisusega emasloomale, ning avaldus lootesurma ja loote keskmise kaalu langusena seoses skeleti luustumise hilinemisega. Süsteemne saadavus loomadel oli madalam, kui inimestel kabasitakseeli kliiniliste annuste manustamisel. Kabasitakseel läbis rottidel platsentaarbarjääri.

Rottidel erituvad kabasitakseel ja selle metaboliidid rinnapiimaga koguses, mis moodustab kuni 1,5% manustatud annusest 24 tunni jooksul.

Keskkonnamiski hindamine

Keskkonnamiski hindamise uuringute tulemused näitasid, et kabasitakseeli kasutamine ei ohusta olulisel määral veekeskkonda (kasutamata ravimi hävitamise kohta vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Sidrunhape
Veevaba etanool

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Infusioonilahuse valmistamisel ja manustamisel ei tohi kasutada PVC-st infusioonikotte ega polüüretaanist infusioonikomplekte.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast avamist

Viaalid on ühekordseks kasutamiseks ja peale avamist tuleb need kohe ära kasutada. Kui neid kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest.

Pärast lõplikku lahjendamist infusioonikotis/-pudelis

Infusioonilahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust on tõestatud 8 tunni jooksul ümbritseval temperatuuril (15 °C...30 °C), k.a 1-tunnine infusiooniaeg ning 48 tundi külmkapis, k.a 1-tunnine infusiooniaeg.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni

24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml kontsentrati 6 ml torujas läbipaistvast klaasist viaalis (I tüüp), mis on suletud 20 mm halli silikoonitud kummikorgiga (I tüüp), millel on teflonkate ja mis on kaetud alumiiniumkattega ning lilla plastist eemaldatava kattega.

Iga karp sisaldab ühte ühekordselt kasutatavat viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kabasitakseeli tohib ette valmistada ja manustada ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemisel koolitatud töötajad. Rasedad ei tohi ravimit käsitseda. Nagu teistegi kasvajavastaste ravimitega peab kabasitakseeli lahuste valmistamisel ja käsitlemisel olema ettevaatlik ning kasutama kaitsevahendeid, isiklikku kaitsevarustust (nt kindad) ja rakendama ettevalmistavaid protseduure. Naha kokkupuutel kabasitakseeliga käsisemisprotsessi mistahes etapis tuleb nahka otsekohe hoolikalt pesta rohke vee ja seebiga. Kokkupuutunud limaskesti peab otsekohe rohke veega hoolikalt pesema.

Ettevalmistus ravimi veenisiseseks manustamiseks

ÄRGE kasutage koos teiste kabasitakseeli ravimpreparaatidega, mis on erineva kabasitakseeli kontsentratsiooniga. Cabazitaxel Accord sisaldab 20 mg/ml kabasitakseeli (manustatav maht on vähemalt 3 ml).

Kõik viaalid on ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb kohe ära kasutada. Kasutamata lahus tuleb hävitada.

Määratud annuse manustamiseks võib olla vajalik kasutada rohkem kui ühte Cabazitaxel Accord'i vialiaali.

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilise lahjendusprotsessi käigus.

Infusioonilahuse valmistamine.

1. samm

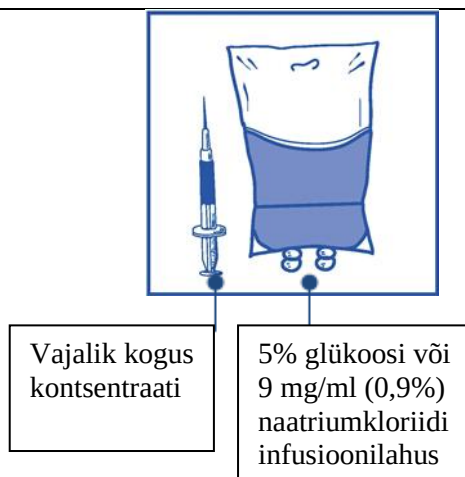
Tõmmake aseptiliselt nõutav kogus Cabazitaxel Accord'i (mis sisaldab 20 mg/ml kabasitakseeli) gradueeritud süstlasse, millele on kinnitatud nõel. Näiteks, kui kabasitakseeli annus on 45 mg, on vaja 2,25 ml Cabazitaxel Accord'i.



20 mg/ml kontsentraat

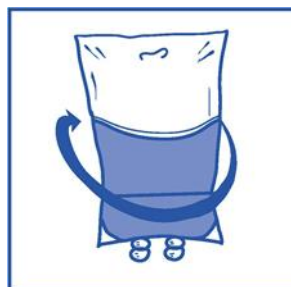
2. samm

Süstige süstlas olev kogus PVC-vabas infusioonikotis olevasse 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusesse. Infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,10 mg/ml kuni 0,26 mg/ml.



3. samm

Eemaldage süstal ja segage infusioonikoti või pudeli sisu seda käes raputades. Infusioonilahus on selge ja värvusetu lahus.



4. samm

Sarnaselt kõikide parenteraalselt manustatavate ravimitega tuleb valmis infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Lahus, mis sisaldab sadet, tuleb hävitada. Infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu see võib aja jooksul kristalliseeruda. Sellisel juhul ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.



Infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Kasutusvalmis lahuse säilitusaeg võib siiski olla pikem spetsiifiliste tingimuste järgimisel, mida on kirjeldatud lõigus 6.3.

Manustamiseks soovitatakse infusioonisüsteemisest filtrit ava nominaalse läbimõõduga 0,22 mikromeetrit (väljendatud ka 0,2 mikromeetrina).

Ärge kasutage PVC-st infusioonikotte või polüüreetaanist infusioonikomplekte kabasitakseeli lahustamiseks ja manustamiseks.

Kabasitakseeli ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1448/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009
Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
cabazitaxelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 20 mg kabasitakseeli.
3 ml viaal sisaldab 60 mg kabasitakseeli.

3. ABIAINED

Sisaldab:
polüsorbaat 80
sidrunhape
etanool

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
60 mg/3 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosne kasutamine pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Lahjendatud lahuse säilitamistingimusi vt infolehest.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1448/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml steriilne kontsentraat
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 mg/3 ml

6. MUU

TSÜTOTOKSILINE

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat kabasitakseel (*cabazitaxelum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cabazitaxel Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cabazitaxel Accord'i kasutamist
3. Kuidas Cabazitaxel Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cabazitaxel Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cabazitaxel Accord ja milleks seda kasutatakse

Teie ravimi nimi on Cabazitaxel Accord. Selle toimeaine on kabasitakseel. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse taksaanideks, seda kasutatakse vähiravis.

Cabazitaxel Accord'i kasutatakse täiskasvanute raviks eesnäärmevähi korral, mis on progresseerunud pärast keemiaravi teise ravimiga. See pidurdab rakkude kasvu ja paljunemist.

Raviskeemi ühe osana te võtate iga päev suukaudu kortikosteroide (prednisoon või prednisoloon). Küsige arstilt teavet teise ravimi kohta.

2. Mida on vaja teada enne Cabazitaxel Accord'i kasutamist

Cabazitaxel Accord'i ei tohi kasutada

- kui olete kabasitakseeli, teiste taksaanide, polüsorbaat 80 või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teie valgete vererakkude arv on liiga madal (neutrofiilide arv on võrdne või alla 1500/mm³),
- kui teil on raske maksafunktsiooni häire,
- kui te olete hiljuti vaktsineeritud kollapalaviku vastu või plaanite seda.

Kui miski loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile Cabazitaxel Accord'i manustada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga enne Cabazitaxel Accord'i kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne igat ravikuuri Cabazitaxel Accord'iga kontrollitakse vereanalüüsidega teie vererakkude arvu ja maksa- ning neerufunktsiooni veendumaks, et teile tohib Cabazitaxel Accord'i manustada.

Teavitage otsekohe oma arsti:

- kui teil on palavik. Cabazitaxel Accord'iga ravi ajal tõenäoliselt väheneb teil valgete vererakkude arv. Arst jälgib teie verd ja üldist seisundit infektsiooninähtude osas. Vererakkude arvu säilitamiseks võib ta manustada teile teisi ravimeid. Valgete vererakkude väikese arvuga inimestel võivad tekkida eluohtlikud infektsioonid. Infektsiooni kõige varasem näht võib olla palavik, seetõttu teavitage otsekohe oma arsti kui teil tekib palavik.
- kui teil on esinenud allergiat. Cabazitaxel Accord'iga ravi ajal võib esineda tõsiseid allergilisi reaktsioone.

- kui teil esineb tõsine või kauakestev kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine. Sellised seisundid võivad põhjustada dehüdratsiooni. Vajadusel arst määrab ravi.
- kui teil esineb tundetus, nõeluv, põletav tunne või tundlikkuse vähenemine kätes või jalgades.
- kui teil on mistahes veritsusprobleem seedetraktis, väljaheite värvus on muutunud või valu maos. Tugeva veritsuse või valu korral teie arst katkestab teie ravi Cabazitaxel Accord'iga. Cabazitaxel Accord võib suurendada veritsuse või sooleseina mulgustumise tekkeriski.
- kui teil on neeruprobleemid.
- kui teil on naha ja silmade kollasus, uriin tumedam, tugev iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla maksaprobleemide nähud või sümptomid.
- kui te märkate uriini päevase koguse olulist suurenemist või vähenemist.
- kui teie uriinis on verd.

Kui ülalnimetatud kehtib teie kohta, teavitage sellest kohe oma arsti. Arst võib vähendada Cabazitaxel Accord'i annust või ravi lõpetada.

Muud ravimid ja Cabazitaxel Accord

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Cabazitaxel Accord'i toimet või Cabazitaxel Accord võib mõjutada teiste ravimite toimet. Sellised ravimid on:

- ketokonasool, rifampitsiin – infektsioonide korral;
- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin – krampide korral;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne preparaat depressiooni ja teiste seisundite korral.
- statiinid (nt simvastatiin, lovastatiin, atorvastatiin, rosuvastatiin või pravastatiin) – kolesterooli vähendamiseks teie veres;
- valsartaan – hüpertensiooni korral;
- repagliniid – diabeedi korral.

Enne vaktsineerimist ravi ajal Cabazitaxel Accord'iga pidage nõu oma arstiga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Cabazitaxel Accord ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Seksuaalvahekorra ajal kasutage kondoomi, kui teie partner on rase või planeerib rasedust. Teie seemnevedelik võib sisaldada Cabazitaxel Accord'i ja kahjustada loodet. Ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi soovitatakse teil mitte eostada last ja kaaluda sperma konserveerimist enne ravi algust, kuna Cabazitaxel Accord võib kahjustada meeste fertiilsust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi võtmise ajal võite tunda väsimust või uimasust. Sel juhul ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme enne, kui tunnete ennast paremini.

Cabazitaxel Accord sisaldab etanooli (alkohol)

Ravim sisaldab 1185 mg alkoholi (etanool) ühes viaalis, mis vastab 395 mg/ml.

Alkoholi sisaldus selle ravimi viaalis on väiksem kui 30 ml-s õlles või 12 ml-s veinis.

Väike alkoholi kogus selles ravimis ei oma tõenäoliselt toimet täiskasvanutele ja noorukitele. Toime lastele ei ole märkimisväärne. Võib esineda mõningane toime väikelastele, nt unisus.

Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui kasutate teisi ravimeid.

Kui olete rase või imetate, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil esineb alkoholi liigtarvitamist, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

3. Kuidas Cabazitaxel Accord'i kasutada

Kasutusjuhised

Enne Cabazitaxel Accord'i manustatakse teile allergiavastaseid ravimeid, et vähendada allergiliste reaktsioonide tekkeriski.

- Arst või meditsiiniõde manustab teile Cabazitaxel Accord'i.
- Enne manustamist tuleb Cabazitaxel Accord'i lahjendada. Selles infolehes on praktiline teave Cabazitaxel Accord'i käsitlemise ja manustamise kohta arstidele, meditsiiniõdedele ja apteekritele.
- Cabazitaxel Accord'i manustatakse teile haiglas tilkinfusioonina (infusioon) veeni (intravenoosne) ligikaudu ühe tunni jooksul.
- Te võtate iga päev ka suukaudu kortikosteroide (prednisoon või prednisoloon), mis on teie raviskeemi üheks osaks.

Kui palju ja kui tihti

- Tavaline annus sõltub teie kehapindalast. Teie arst arvutab teie kehapindala ruutmeetrites (m²) ja vajaliku annuse.
- Tavaliselt saate infusiooni iga 3 nädala järel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Arst räägib teiega sellest ning selgitab teile ravi võimalikku riski ja kasu.

Pöörduge kohe arsti poole kui märkate mõnda järgnevat kõrvaltoimet:

- Palavik (kõrge kehatemperatuur). See on sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
- Tõsine kehavedeliku kaotus (dehüdratsioon). See on sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st). See võib tekkida tõsise või kauakestva kõhulahtisuse või oksendamise korral.
- Tugev valu maos või valu maos, mis ei möödu. See võib tekkida, kui teil on mao, söögitoru, või soole mulgustumine (seedetrakti perforatsioon). See võib põhjustada surma.

Teavitage kohe oma arsti kui eelnev kehtib teie kohta.

Muud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda enam kui inimesel 10-st):

- punaste vererakkude arvu langus (aneemia) või valgete vererakkude (olulised infektsiooniga võitlemisel) arvu langus;
- vereliistakute arvu langus (mille tulemusena tõuseb verejooksu tekkerisk);
- isukaotus (anoreksia);
- maoärritus, sh iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhukinnisus;
- seljavalu;
- veri uriinis;
- väsimustunne, nõrkus või jõuetus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- maitsetundlikkuse muutused;
- hingeldus;
- köha;
- kõhuvalu;
- lühiajaline juustekaotus (enamikul juhtudel juuste normaalne kasv taastub);

- liigesvalu;
- kuseteede infektsioon;
- valgete vererakkude vähesus koos palaviku ja infektsiooniga;
- tundetus, torkiv, põletav tunne või tundlikkuse vähenemine kätes ja jalgades;
- pearinglus;
- peavalu;
- vererõhu langus või tõus;
- ebamugavustunne maos, kõrvatised või rõhatised;
- maovalu;
- hemorroidid;
- lihasvalu;
- valulik või sage urineerimine;
- kusepidamatus;
- neeruhaigus või –probleemid;
- suu või huulte haavandid;
- infektsioonid või infektsioonirisk;
- kõrge veresuhkur;
- unetus;
- vaimne segasus;
- ärevustunne;
- ebataaviline tunne või tundlikkuse vähenemine kätes ja jalgades;
- tasakaaluhäire;
- kiire või ebaregulaarne südamerütm;
- verehüüve jalas või kopsus;
- õhetustunne nahal;
- valu suus või neelus;
- veritsus pärasoolest;
- ebamugavustunne lihastes, nõrkus või valu;
- jalalabade või säärite turse;
- külmavärinad;
- küünte kahjustus (küünte värvi muutus, küüned võivad irduda).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- madal kaaliumisisaldus veres;
- helin kõrvus;
- kuumatunne nahal;
- nahapunetus;
- põiepõletik, mis võib tekkida, kui te olete eelnevalt saanud põie kiiritusravi (kiiritusravi tingitud põiepõletik).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsupõletik, mis põhjustab köha ja hingamisraskust).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cabazitaxel Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast avamist

Kõik viaalid on ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb kohe peale avamist ära kasutada. Kui neid kohe ei kasutata, vastutab kasutaja säilitamisaja ja -tingimuste eest.

Pärast lõplikku lahjendamist infusioonikotis/-pudelis

Infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul toatemperatuuril (15 °C...30 °C), sh 1-tunnine infusiooniaeg ja 48 tundi külmkapis sh 1-tunnine infusiooniaeg. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Hävitamine

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cabazitaxel Accord sisaldab

Toimeaine on kabazitakseel. Üks ml kontsentrati sisaldab 20 mg kabazitakseeli. Iga 3 ml kontsentrati viaal sisaldab 60 mg kabazitakseeli.

Abiained on polüsorbaat 80, sidrunhape ja veevaba etanool (vt lõik 2: „Cabazitaxel Accord sisaldab etanooli (alkohol)“).

Kuidas Cabazitaxel Accord välja näeb ja pakendi sisu

Cabazitaxel Accord on infusioonilahuse kontsentrati (steriilne kontsentrati). Kontsentrati on selge, värvitu kuni helekollane või pruunikaskollane lahus.

Seda turustatakse ühekordselt kasutatavas läbipaistvast klaasist 6 ml viaalis, milles on 3 ml kontsentrati.

Pakendi suurus:

Üks karp sisaldab ühte ühekordselt kasutatavat viaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009
Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

**PRAKTIINE TEAVE MEDITSIIINIPERSONALILE VÕI TERVISHOIUTÖÖTAJALE
CABAZITAXEL ACCORD 20 MG/ML INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI
ETTEVALMISTAMISEKS, MANUSTAMISEKS JA KÄSITLEMISEKS.**

See informatsioon täiendab kasutajale mõeldud lõike 3 ja 5.

Oluline on lugeda läbi kogu protseduuri käik enne infusioonilahuse valmistamist.

Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud need, mida kasutatakse lahjendamiseks.

Kõlblikkusaeg ja säilitamise eritingimused

Cabazitaxel Accord'i 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi jaoks

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast avamist

Kõik viaalid on ühekordseks kasutamiseks ja peale avamist tuleb need kohe ära kasutada. Kui neid kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest.

Pärast lõplikku lahjendamist infusioonikotis/pudelis.

Infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul toatemperatuuril (15 °C...30 °C), sh 1-tunnine infusioonisaeg ja 48 tundi külmkapis sh 1-tunnine infusioonisaeg.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Erihoiatused valmistamiseks ja manustamiseks

Nagu teiste kasvavavastaste ainetega, tuleb Cabazitaxel Accord'i lahuseid käsitseda ja valmistada ettevaatusega, arvestades meditsiinivahendite, personaalsete kaitsevahendite (nt kindad) ja valmistamisprotseduuride kasutamist.

Kui Cabazitaxel Accord'i käsitlemise mistahes etapis puutub kokku nahaga, tuleb kohe ja põhjalikult pesta seebi ja veega. Limaskestadele sattudes peske kohe ja põhjalikult veega.

Cabazitaxel Accord'i tohib valmistada ja manustada ainult selline meditsiinipersonal, kes on saanud koolituse tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks. Rase tervishoiutöötaja ei tohi seda käsitleda.

Valmistamise etapid

ÄRGE kasutage koos teiste kabsitakseeli ravimpreparaatidega, mis on erineva kabsitakseeli kontsentratsiooniga. Cabazitaxel Accord sisaldab 20 mg/ml kabsitakseeli (manustatav maht on vähemalt 3 ml).

Kõik viaalid on ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb kohe ära kasutada. Kasutamata lahus tuleb hävitada.

Määratud annuse manustamiseks võib olla vajalik kasutada rohkem kui ühte Cabazitaxel Accord'i viaali.

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilise lahjendusprotsessi käigus.

Infusioonilahuse valmistamine.

1. samm

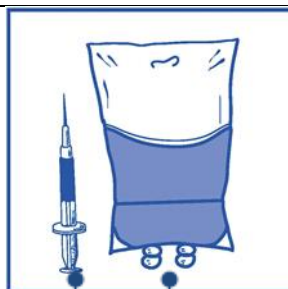
Tõmmake aseptiliselt nõutav kogus Cabazitaxel Accord'i (mis sisaldab 20 mg/ml kabasitakseeli) gradueeritud süstlasse, millele on kinnitatud nõel. Näiteks, kui kabasitakseeli annus on 45 mg, on vaja 2,25 ml Cabazitaxel Accord'i.



20 mg/ml kontsentratsioon

2. samm

Süstige süstlas olev kogus PVC-vabas infusioonikotis olevasse 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusesse. Infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,10 mg/ml kuni 0,26 mg/ml.



Vajalik kogus kontsentrati

5% glükoosi või
9 mg/ml (0,9%)
naatriumkloriidi
infusioonilahus

3. samm

Eemaldage süstal ja segage infusioonikoti või pudeli sisu seda käes raputades. Infusioonilahus on selge ja värvusetu lahus.



4. samm

Sarnaselt kõikide parenteraalselt manustatavate ravimitega tuleb valmis infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu see võib aja jooksul kristalliseeruda. Sellisel juhul ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.



Infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. **Säilitamistingimused** ja **erihoiatused säilitamiseks** on esitatud eespool.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamisviis

Cabazitaxel Accord'i manustatakse infusioonina, mille kestus on 1 tund.

Manustamiseks soovitatakse infusioonisüsteemisest filtrit ava nominaalse läbimõõduga 0,22 mikromeetrit (nimetatakse ka 0,2 mikromeetrit).

Infusioonilahuse valmistamisel ja manustamisel ei tohi kasutada PVC-st infusioonikotte ega