

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg kabazitaxelt tartalmaz milliliterenként.

60 mg kabazitaxelt tartalmaz 3 ml-es injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

A készítmény 395 mg/ml vízmentes etanolt tartalmaz, azaz 1,185 mg vízmentes etanolt tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum tiszta, színtelen vagy halványsárga vagy barnássárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Cabazitaxel Accord prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban kasztrációrezisztens, metasztázáló prostata carcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban docetaxelt tartalmazó kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kabazitaxel alkalmazása kizárólag a citotoxikus szerek adására specializálódott részlegeken, daganatellenes kemoterápiában jártas szakorvos felügyelete alatt végezhető. A súlyos túlérzékenységi reakciók, mint a hypotonia és bronchospasmus kezeléséhez szükséges körülményeknek és eszközöknek rendelkezésre kell állniuk (lásd 4.4 pont).

Premedikáció

A túlérzékenységi reakciók kockázatának és súlyosságának csökkentésére javasolt premedikáció, amit a kabazitaxel minden egyes alkalmazása előtt, legalább 30 perccel korábban kell beadni, az alábbi intravénás készítményekből áll:

- antihisztamin (5 mg dexklórfeniramin vagy 25 mg difenhidramin vagy ezzel egyenértékű másik gyógyszer),
- kortikoszteroid (8 mg dexametazon vagy ezzel egyenértékű másik gyógyszer) és
- H₂-antagonista (ranitidin vagy ezzel egyenértékű másik gyógyszer) (lásd 4.4 pont).

Antiemetikus profilaxis javasolt, amely *per os* vagy intravénás módon adható, szükség szerint.

A kezelés során bizonyos szövődmények, mint pl. a veseelégtelenség megelőzése érdekében biztosítani kell a beteg megfelelő hidrálását.

Adagolás

A kabazitaxel ajánlott dózisa 25 mg/m² 1 órás intravénás infúzió formájában 3 hetente, kiegészítve napi 10 mg *per os* prednizon vagy prednizolon adásával a kezelés teljes időtartama alatt.

A dózis módosítása

A dózist módosítani kell a következő mellékhatások fellépése esetén (A súlyossági fokozat a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (Common Terminology Criteria for adverse Events – [CTCAE 4.0]) szerint került meghatározásra):

1. táblázat – Kabazitaxellel kezelt betegnél, a mellékhatások függvényében ajánlott dózismódosítások.

Mellékhatások	Dózismódosítás
Hosszan (több mint egy hétig) fennálló, ≥ 3 súlyossági fokozatú neutropenia, a megfelelő kezelés ellenére, beleértve a granulocyta-kolónia stimuláló faktor kezelést (G-CSF) is.	A kezelés felfüggesztése addig, amíg a neutrophil-szám > 1500 sejt/mm ³ , majd a kabazitaxel dózisának csökkentése 25 mg/m ² -ről 20 mg/m ² -re.
Lázás neutropenia vagy neutropeniás fertőzés	A kezelés felfüggesztése az állapot javulásáig vagy a kóros állapot megszűnéséig, és amíg a neutrophil-szám > 1500 sejt/mm ³ , majd a kabazitaxel dózisának csökkentése 25 mg/m ² -ről 20 mg/m ² -re.
≥ 3 súlyossági fokozatú diarrhoea vagy hosszan fennálló diarrhoea a megfelelő kezelés ellenére, beleértve a folyadék- és elektrolitpótlást is.	A kezelés felfüggesztése az állapot javulásáig vagy a kóros állapot megszűnéséig, majd a kabazitaxel dózisának csökkentése 25 mg/m ² -ről 20 mg/m ² -re.
≥ 2 súlyossági fokozatú perifériás neuropathia	A kezelés felfüggesztése az állapot javulásáig, majd a kabazitaxel dózisának csökkentése 25 mg/m ² -ről 20 mg/m ² -re.

Amennyiben a betegeknél 20 mg/m² dózis mellett ezek közül a reakciók közül bármelyik továbbra is fennáll, akkor megfontolható a dózis további, 15 mg/m²-re történő csökkentése vagy a kabazitaxel-kezelés abbahagyása. A 20 mg/m²-nél kisebb dózissal kezelt betegek esetén korlátozott számú adat áll rendelkezésre.

Egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása

A CYP3A erős induktorainak vagy erős inhibitorainak egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha azonban a betegeknek egy erős CYP3A-inhibitor egyúttadására van szükségük, megfontolandó a kabazitaxel dózisának 25%-os csökkentése (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegek

A kabazitaxel nagymértékben metabolizálódik a májban.

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin a normálérték felső határának [ULN] 1 - 1,5-szerese vagy az aszpartát-aminotranszferáz/glutamát-oxálacetát transzamináz [SGOT, ASAT] szintje a normálérték felső határának $\geq 1,5$ -szerese)) a kabazitaxel dózisát 20 mg/m²-re kell csökkenteni. Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetén a kabazitaxel óvatosan, a biztonságosság szoros ellenőrzése mellett alkalmazható.

Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (összbilirubin az ULN 1,5– $\leq$ 3,0-szorosa) esetében a maximális tolerált dózis (MTD) 15 mg/m². Amennyiben közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteg kezelését tervezik, a kabazitaxel dózisa nem haladhatja meg a 15 mg/m²-t. Ennek a dózisnak a hatásosságáról azonban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

A Cabazitaxel Accord nem adható súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek (összbilirubin >3 -szorosa az ULN-nek) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A kabazitaxel minimális mértékben választódik ki a vesén keresztül. Haemodialysist nem igénylő vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Végstádiumú vesebetegségben (kreatinin clearance, $CL_{CR} < 15 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegeket betegségük és a korlátozott mennyiségű rendelkezésre álló adat miatt körültekintően kell ellátni, és a kezelés során gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

A kabazitaxel alkalmazásakor nincs ajánlott, specifikus dózismódosítás idős betegek esetén (lásd még 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A kabazitaxelnek gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása. A kabazitaxel biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A Cabazitaxel Accord intravénás alkalmazásra szolgál.

A készítmény elkészítésére és alkalmazására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Nem alkalmazhatóak PVC infúziós tartályok és poliuretán infúziós szerelvények.

A kabazitaxel a 6.6 pontban felsoroltakon kívül semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető.

4.3 Ellenjavallatok

- Kabazitaxellel, egyéb taxákkal, poliszorbát 80-nal, vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- $1500/\text{mm}^3$ alatti neutrophil granulocyták száma.
- Súlyos fokú májkárosodás (összbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$).
- Sárgaláz elleni védőoltás egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók

A kabazitaxel infúziós beadásának megkezdése előtt minden beteget premedikációban kell részesíteni (lásd 4.2 pont).

A túlérzékenységi reakciók észlelése érdekében a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, különösen az első és a második infúzió beadása alatt. A túlérzékenységi reakciók a kabazitaxel infúzió beadásának elkezdését követően néhány percen belül felléphetnek, ezért a hypotonia és a bronchospasmus kezeléséhez szükséges körülményeknek és eszközöknek rendelkezésre kell állniuk. Súlyos reakciók léphetnek fel, köztük generalizált kiütések/erythema, hypotonia és bronchospasmus. Súlyos túlérzékenységi reakciók fellépése esetén a kabazitaxel-kezelés azonnali abbahagyása és megfelelő terápia alkalmazása szükséges. A kabazitaxel-kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél túlérzékenységi reakciók jelentkeznek (lásd 4.3 pont).

Csontvelőszuppresszió

Neutropenia, anaemia, thrombocytopenia vagy pancytopenia formájában megnyilvánuló csontvelőszuppresszió előfordulhat (lásd alább a 4.4 pontban „A neutropenia kockázata” és „Anaemia”).

A neutropenia kockázata

A kabazitaxellel kezelt betegek az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) irányelveinek és/vagy a jelen szakmai irányelveknek megfelelően a neutropenia kockázatának csökkentése vagy a már kialakult neutropeniás szövődmények kezelése (lázas neutropenia, elhúzódó neutropenia vagy neutropeniás fertőzés) érdekében G-CSF profilaxisban részesülhetnek. Elsődleges G-CSF profilaxis megfontolandó azoknál a betegeknél, akik a klinikai mutatók tekintetében a nagy kockázatú csoportba tartoznak (65 éven felüli életkor, gyenge teljesítmény státusz, lázas neutropenia korábbi epizódjai, korábbi extenzív sugárkezelés, alultápláltság vagy egyéb, súlyos társbetegségek), amely állapotok az

elhúzódó neutropenia következtében súlyos szövödmények kialakulására hajlamosítanak. Kimutatták, hogy a G-CSF profilaxis alkalmazása csökkentette a neutropenia incidenciáját és súlyosságát.

A kabazitaxel leggyakoribb mellékhatása a neutropenia (lásd 4.8 pont). A teljes vérkép heti rendszerességgel történő monitorozása elengedhetetlen az első ciklus alatt, és ezt követően minden kezelési ciklus előtt, így a dózis módosítható, amennyiben szükséges.

Lázás neutropenia vagy elhúzódó neutropenia esetén a megfelelő terápia ellenére csökkenteni kell a dózist (lásd 4.2 pont).

A betegeket csak akkor lehet újra kezelni, ha a neutrophil granulociták száma ismét eléri a $\geq 1500/\text{mm}^3$ szintet (lásd 4.3 pont).

Emésztőrendszeri zavarok

Bizonyos tünetek, mint a hasi fájdalom és érzékenység, láz, tartós székrekedés, hasmenés, neutropeniával vagy anélkül, súlyos emésztőrendszeri toxicitás korai manifesztációi lehetnek, melyeket azonnal értékelni és kezelni kell. A kabazitaxel-kezelés felfüggesztése vagy abbahagyása lehet szükséges.

Hányinger, hányás, hasmenés és dehidráció kockázata

Amennyiben a betegek kabazitaxel-kezelést követően hasmenést tapasztalnak, az általánosan használt hasmenés elleni készítményekkel kezelhetők. Megfelelő intézkedéseket kell tenni a betegek rehidrációja érdekében. Hasmenés gyakrabban fordul elő olyan betegeknél, akik korábban hasi, kismencedei besugárzásban részesültek. A dehidráció gyakoribb 65 éves vagy idősebb betegeknél. A betegek rehidrációja, valamint a szérum elektrolitszintek, különösen a káliumszint monitorozása és korrigálása érdekében meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. A kezelés felfüggesztése vagy a dózis csökkentése válhat szükségessé ≥ 3 súlyossági fokozatú hasmenés esetén (lásd 4.2 pont). Ha a betegek hányingert vagy hányást tapasztalnak, az általánosan használt antiemetikumokkal kezelhetők.

Súlyos emésztőrendszeri reakciók kockázata

Gasztrointesztinális (GI) vérzést és perforációt, ileust, colitist, ideértve a halálos kimenetelű reakciókat is, jelentettek kabazitaxellel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Elsősorban az emésztőrendszeri szövödmények kialakulásának fokozott kockázata miatt óvatosság javasolt a neutropeniás, idős, egyidejűleg NSAID-, thrombocyta-aggregáció-gátló- vagy véralvadásgátló-kezelésben részesülő betegeknél, illetve olyan betegek kezelése során, akiknél az anamnézisben már szerepel kismencedei sugárkezelés vagy gasztrointesztinális betegség, mint például fekély vagy GI vérzés.

Perifériás neuropathia

A kabazitaxel-kezelésben részesülő betegeknél perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia (pl. paraesthesia, dysaesthesia) és perifériás motoros neuropathia eseteit figyelték meg. A kabazitaxel-kezelés alatt álló betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy még a kezelés folytatása előtt tájékoztassák kezelőorvosukat, amennyiben neuropathiás tünetek, mint pl. fájdalom, égő érzés, bizsergés, zsibbadás vagy gyengeség jelentkeznek. A kezelőorvosnak minden egyes kezelés előtt fel kell mérnie a neuropathia esetleges jelenlétét vagy rosszabbodását. A kezelést a tünetek javulásáig fel kell függeszteni. A kabazitaxel dózisát 25 mg/m^2 -ről 20 mg/m^2 -re kell csökkenteni, ≥ 2 súlyossági fokozatú perifériás neuropathia tartós fennállása esetén (lásd 4.2 pont).

Anaemia

Anaemiát figyeltek meg kabazitaxel-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont). A kabazitaxel-kezelés megkezdése előtt, és ha a betegek vérszegénység vagy vérveszteség jeleit vagy tüneteit mutatják, ellenőrizni kell a haemoglobinszintet és a haematokritértéket. A 10 g/dl -nél alacsonyabb haemoglobinszintű betegeknél elővigyázatosság javasolt, és amennyiben klinikailag indokolt, megfelelő intézkedések megtétele szükséges.

Veseelégtelenség kockázata

Szepszissel, obstructív uropathiával, továbbá hasmenés és hányás következtében kialakuló súlyos dehidrációval szövődött vesebetegségekről számoltak be. Halálos kimenetelű esetekkel is járó veseelégtelenségről számoltak be. Amennyiben ez előfordul, meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket a kiváltó ok azonosítására, és a megfelelő (intenzív) kezelésre.

A kabazitaxel-kezelés teljes ideje alatt biztosítani kell a megfelelő hidrálást. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal jelentsék, ha bármilyen jelentős változás jelentkezik a napi vizeletmennyiségben. A szérum kreatininszintet meg kell mérni a terápia megkezdése előtt, minden vérképvizsgálat során és minden esetben, ha a beteg a vizeletmennyiség változásáról számol be. A vesefunkció bármilyen, a CTCAE 4.0 (nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia) szerinti 3-as súlyossági fokozatú vagy annál súlyosabb veseelégtelenséghez vezető romlása esetén, a kabazitaxel-kezelést abba kell hagyni.

Légzőrendszeri rendellenességek

Intersticiális pneumoniáról/pneumonitisről és intersticiális tüdőbetegségről számoltak be, melyek fatális kimenetellel is járhatnak (lásd 4.8 pont).

Amennyiben új, vagy romló pulmonalis tünetek jelentkeznek, a betegeket szorosan monitorozni kell, azonnal ki kell őket vizsgálni, és megfelelően kezelni. A diagnózis felállításáig a kabazitaxel-kezelés megszakítása javasolt. Szupportív kezelés korai alkalmazása segíthet a beteg állapotának javításában. A kabazitaxel-kezelés újraindításának előnyeit gondosan mérlegelni kell.

A szívritmuszavarok kockázata

Szívritmuszavarokat jelentettek, leggyakrabban tachycardiát és pitvarfibrillációt (lásd 4.8 pont).

Idősek

Az időseknél (≥ 65 év) nagyobb valószínűséggel észlelhetők bizonyos mellékhatások, beleértve a neutropeniát és a lázas neutropeniát is (lásd 4.8 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

A Cabazitaxel Accord-kezelés ellenjavallt súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében (összbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin $> 1 - \leq 1,5 \times \text{ULN}$ vagy ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$) a dózist módosítani kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Interakciók

Együttes alkalmazása erős CYP3A-inhibitorokkal kerülendő, mivel azok megnövelhetik a kabazitaxel plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont). Ha egy erős CYP3A-inhibitorral történő együttes alkalmazás nem kerülhető el, gondosan figyelni kell a toxicitás jeleinek észlelése érdekében és meg kell fontolni a kabazitaxel dózisának csökkentését (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Együttes alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal kerülendő, mivel azok csökkenthetik a kabazitaxel plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Segédanyagok

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 1185 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz, ami 395 mg/ml-nek felel meg.

A gyógyszerben található mennyiség injekciós üvegenként 30 ml sörnek vagy 12 ml bornak felel meg. A gyógyszer alkoholtartalma valószínűleg nem lesz hatással a felnőttekre és a serdülőkre, valamint valószínűleg nem lesz észrevehető a gyermekekre gyakorolt hatása.

A gyógyszer hatással lehet a kisgyermekekre, például elálmosodhatnak tőle. A gyógyszerben található alkohol módosíthatja más gyógyszerek hatását. Ha más gyógyszereket is szed, akkor beszéljen az orvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön terhes vagy szoptat, akkor még a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt beszéljen az orvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön alkoholfüggő, akkor még a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt beszéljen az orvosával vagy gyógyszerészével.

A gyógyszer 60 mg-os dózisa egy 70 kg súlyú felnőttél alkalmazva 17 mg/kg etanolnak való kitettséget jelen, ami a vér alkoholszintjének (BAC) emelkedését okozhatja körülbelül 2,8 mg/100 ml mértékben. Viszonyítási alapként, egy pohár bor vagy 500 ml sör elfogyasztása után egy felnőtt véralkoholszintje (BAC) valószínűleg 50 mg/100 ml körül lesz.

Fogamzásgátlás

A férfiaknak fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kabazitaxel-kezelés alatt és utána még 4 hónapig (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok alapján a kabazitaxel főként a CYP3A rendszeren metabolizálódik (80-90%) (lásd 5.2 pont).

CYP3A-inhibitorok

Egy erős CYP3A-inhibitor, a ketokonazol (400 mg naponta egyszer) ismételt alkalmazása a kabazitaxel clearance-ének 20%-os csökkenését eredményezte, ami az AUC-érték 25%-os emelkedésének felel meg. Ezért az erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, vorikonazol) történő együttes alkalmazás kerülendő, mivel a kabazitaxel plazmakoncentrációjának emelkedése fordulhat elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az aprepitanttal, egy közepesen erős CYP3A-inhibitorral történő együttes alkalmazás nem befolyásolja a kabazitaxel clearance-ét.

CYP3A-induktorok

Egy erős CYP3A-induktor, a rifampicin (600 mg naponta egyszer) ismételt alkalmazása a kabazitaxel clearance-ének 21%-os emelkedését eredményezte, ami az AUC-érték 17%-os csökkenésének felel meg.

Ezért az erős CYP3A-induktorokkal (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbitál) történő együttes alkalmazás kerülendő, mivel a kabazitaxel plazmakoncentrációjának csökkenése fordulhat elő (lásd 4.2 és 4.4 pont). Ezen kívül a betegeknek szintén tartózkodniuk kell a közöséges orbáncfű alkalmazásától.

Organikus anion transzporter peptid 1B1 (OATP1B1)

In vitro a kabazitaxel az organikus anion transzporter polipeptideket (OATP1B1) is gátolta. Lehetséges kölcsönhatás OATP1B1-szubsztrátokkal (mint például: sztatinok, valzartán, repaglinid), főleg az infúziós-kezelés ideje alatt (1 óra) és beadásának befejezését követően 20 percig. Az infúziós kezelés előtt 12 órával, azt követően pedig legalább 3 órás intervallum betartása javasolt OATP1B1-szubsztrát alkalmazása és az infúziós kezelés között.

Védőoltások

Súlyos vagy végzetes fertőzéseket eredményezhet, amennyiben kemoterápiás szerek alkalmazása miatt immunszuppresszált betegeknél élő vagy élő-attenuált kórokozókat tartalmazó védőoltásokat alkalmaznak. Kabazitaxel-kezelés alatt álló betegnél kerülni kell az élő-attenuált kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazását. Előlt vagy inaktivált kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazhatók, azonban ezekre a védőoltásokra adott immunválasz csökkent lehet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás

A kabazitaxel genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont), a férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kabazitaxel-kezelés alatt és utána még 4 hónapig.

Terhesség

A kabazitaxel terhes nők körében történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre adat.

Állatkísérletekben maternotoxikus dózisoknál reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), továbbá kimutatták, hogy a kabazitaxel átjut a placentán (lásd 5.3 pont). Más citotoxikus szerekhez hasonlóan a kabazitaxel-expozíció terhes nőknél magzati károsodáshoz vezethet.

A kabazitaxel alkalmazása nőknél nem javallott.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a kabazitaxel és metabolitjainak kiválasztódását igazolták a tejbe (lásd 5.3 pont).

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a kabazitaxel úgy gyakorolt hatást a hím patkányok és kutyák reprodukív rendszerére, hogy nem volt semmilyen funkcionális hatással a termékenységre (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, figyelembe véve a taxánok farmakológiai aktivitását, aneugén mechanizmuson keresztül genotoxikus potenciáljukat és az ebbe a csoportba tartozó számos vegyület állatkísérletekben tapasztalt, termékenységre gyakorolt hatásait, a férfi termékenységre gyakorolt hatás embereknél nem zárható ki.

A kabazitaxellel kezelt férfiak számára javasolt, hogy a kezelés megkezdése előtt tanácsot kérjenek a spermiumok konzerválásának lehetőségéről.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kabazitaxel közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel fáradtságot és szédülést okozhat. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet, vagy ne kezeljenek gépeket, ha a kezelés során ezeket a mellékhatásokat észlelik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három randomizált, nyílt elrendezésű, kontrollos vizsgálat során (TROPIC, PROSELICA és CARD), a prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban alkalmazott kabazitaxel biztonságosságát értékelték 1092, kasztráció-rezisztens metasztázáló prostata carcinomában szenvedő betegnél, akiket háromhetente egyszer 25 mg/m² dózisú kabazitaxellel kezeltek. A betegek átlagosan 6-7 ciklus kabazitaxel-kezelést kaptak.

A 3 vizsgálat összesített elemzéséből származó incidenciák felsorolását az alábbi rész, illetve a táblázatos felsorolás tartalmazza.

Minden súlyossági fokozatban a leggyakrabban előforduló mellékhatás az anaemia (99,0%), a leukopenia (93,0%), a neutropenia (87,9%), a thrombocytopenia (41,1%), a hasmenés (42,1%), a fáradtság (25,0%) és a gyengeség (15,4%) volt. A betegek legalább 5%-ánál leggyakrabban jelentkező ≥ 3 súlyossági fokozatú mellékhatás a neutropenia (73,1%), a leukopenia (59,5%), az anaemia (12,0%), a lázas neutropenia (8,0%) és a hasmenés (4,7%) volt.

A kezelést mellékhatások miatt mindhárom vizsgálatban hasonló gyakorisággal szakították meg (TROPIC: 18,3%; PROSELICA: 19,5%; CARD: 19,8%) a kabazitaxelt kapó betegeknél. A leggyakoribb ($> 1,0\%$) mellékhatás, amely a kabazitaxel-kezelés megszakításához vezetett, a haematuria, a fáradtság és a neutropenia volt.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázatban a mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatások súlyossági foka a CTCAE 4.0 szerint kerül meghatározásra (súlyossági fokozat [grade] $\geq 3 = G \geq 3$). A gyakoriságok minden súlyossági fokra vonatkoznak, és az alábbiak szerint kerülnek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg).

2. táblázat: Az összesített elemzésből (n = 1092) származó mellékhatások és hematológiai eltérések a prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban alkalmazott kabazitaxel-kezelés során

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Mindegyik súlyossági fokozat n (%)			≥3 súlyossági fokozat n (%)
		Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Neutropeniás fertőzés/szeepszis *		48 (4,4)		42 (3,8)
	Szeptikus sokk			10 (0,9)	10 (0,9)
	Szeepszis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Húgyúti fertőzések		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenza		22 (2,0)		0
	Cystitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Felső légúti fertőzés		23 (2,1)		0
	Herpes zoster-fertőzés		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 (<0,1)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anaemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Thrombocytopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Lázás neutropenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység			7 (0,6)	0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehidráció		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykaemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalaemia		4 (1,1)	8 (0,7)	2 (0,2)
Pszichiátriai kórképek	Insomnia		45 (4,1)		0
	Szorongás		13 (1,2)		0
	Zavart állapot		12 (1,1)		2 (0,2)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeuzia		64 (5,9)		0
	Ízérzés zavara		56 (5,1)		0
	Perifériás neuropathia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifériás szenzoros neuropathia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropathia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Paraesthesia		46 (4,2)		0
	Hypaesthesia		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Szédülés		63 (5,8)		0

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Mindegyik súlyossági fokozat n (%)			≥3 súlyossági fokozat n (%)
		Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	
	Fejfájás		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ischias			9 (0,8)	1 (<0,1)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Conjunctivitis		11 (1,0)		0
	Fokozott könnyelválasztás		22 (2,0)		0
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Pitvarfibrilláció		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachycardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
Érbetegségek és tünetek	Hypotonia		38 (3,5)		5 (0,5)
	Mélyvénás thrombosis		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertonia		29 (2,7)		12 (1,1)
	Orthostaticus hypotonia			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Hőhullámok		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Kipirulás			9 (0,8)	0
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Köhögés		79 (7,2)		0
	Oropharyngealis fájdalom		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pneumonia		26 (2,4)		16 (1,5)
	Tüdőembólia		30 (2,7)		23 (2,1)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	460 (42,1)			51 (4,7)
	Hányinger	347 (31,8)			14 (1,3)
	Hányás	207 (19,0)			14 (1,3)
	Székrekedés	202 (18,5)			8 (0,7)
	Hasi fájdalom		105 (9,6)		15 (1,4)
	Emésztési zavarok		53 (4,9)		0
	Gyomortáji fájdalom		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Aranyeres csomók		22 (2,0)		0
	Gastroesophagealis reflux betegség		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rectalis vérzés		14 (1,3)		4 (0,4)
	Szájszárazság		19 (1,7)		2 (0,2)
	Haspuffadás		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritis			10 (0,9)	0
	Colitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinalis			3 (0,3)	1 (< 0,1)

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Mindegyik súlyossági fokozat n (%)			≥ 3 súlyossági fokozat n (%)
		Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	
	perforatio				
	Gastrointestinalis vérzés			2 (0,2)	1 (< 0,1)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia		80 (7,3)		0
	Száraz bőr		23 (2,1)		0
	Erythema			8 (0,7)	0
	Köröm-rendellenesség		18 (1,6)		0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájdalom	166 (15,2)			24 (2,2)
	Ízületi fájdalom		88 (8,1)		9 (0,8)
	Végtagfájdalom		76 (7,0)		9 (0,8)
	Izomgörcsök		51 (4,7)		0
	Izomfájdalom		40 (3,7)		2 (0,2)
	Vázizom eredetű mellkasi fájdalom		34 (3,1)		3 (0,3)
	Izomgyengeség		31 (2,8)		1 (0,2)
	Bordaív és a medence közötti hasi-háti régió fájdalma		17 (1,6)		5 (0,5)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Akut veseelégtelenség		21 (1,9)		14 (1,3)
	Veseelégtelenség			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuria		52 (4,8)		0
	Vese kólika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Haematuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakisuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronephrosis		25 (2,3)		13 (1,2)
	Vizeletretenció		36 (3,3)		4 (0,4)
	Vizelettartási zavarok		22 (2,0)		0
	Húgyvezeték elzáródás			8 (0,7)	6 (0,5)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Kismedencei fájdalom		20 (1,8)		5 (0,5)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	333 (30,5)			42 (3,8)
	Gyengeség	227 (20,8)			32 (2,9)
	Láz		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifériás oedema		96 (8,8)		2 (0,2)
	Nyálkahártya gyulladások		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Fájdalom		36 (3,3)		7 (0,6)
	Mellkasi fájdalom		11 (1,0)		2 (0,2)

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Mindegyik súlyossági fokozat n (%)			≥3 súlyossági fokozat n (%)
		Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	
	Oedema			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Hidegrázás		12 (1,1)		0
	Rossz közérzet		21 (1,9)		0
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg csökkenés		81 (7,4)		0
	Emelkedett ASAT-szint		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Transzaminázok szintjének emelkedése			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a laboratóriumi értékek alapján

* lásd az alábbiakban részletezve

Kiválasztott mellékhatások leírása

Neutropenia és a hozzá társuló klinikai események

A G-CSF profilaxis alkalmazása csökkentette a neutropenia előfordulásának gyakoriságát és súlyosságát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A laboratóriumi adatok alapján a ≥3 súlyossági fokozatú neutropenia előfordulása a G-CSF alkalmazásától függően 44,7 és 76,7% között változott. G-CSF profilaxis alkalmazásakor jelentették a legalacsonyabb incidenciát. A ≥3 súlyossági fokozatú lázas neutropenia incidenciája is ugyanígy, 3,2 és 8,6% között változott.

A neutropenia szövödményeit (ideértve: lázas neutropenia, neutropeniás fertőzés/szepszis és neutropeniás colitis), melyek bizonyos esetekben halálos kimenetelűek voltak, az elsődleges G-CSF profilaxist kapó betegek 4,0%-ánál, míg az egyéb betegek 12,8%-ánál jelentették.

Szívbetegségek és arrhythmia

Az összesített elemzések alapján, cardialis eseményt a betegek 5,5%-ánál jelentettek, közülük 1,1%-nál lépett fel ≥ 3 súlyossági fokozatú arrhythmia. A tachycardia előfordulása 1,0% volt a kabazitaxellel kezelt körében, melyből kevesebb mint 0,1% volt ≥ 3 súlyossági fokú. A pitvarfibrilláció előfordulása 1,3% volt. Szívelégtelenséggel kapcsolatos eseményekről 2 betegnél (0,2%) számoltak be, melyből 1 eset halálos kimenetelű volt. Egy betegnél (0,3%) halálos kimenetelű kamrafibrillációt és 3 betegnél (0,5%) szívmegállást jelentettek. A vizsgálatot végző szerint egyik esemény sem hozható összefüggésbe a kezeléssel.

Haematuria

Az összesített elemzések alapján a haematuria – valamennyi súlyossági fokozat – gyakorisága 25 mg/m² adag mellett 18,8% volt (lásd 5.1 pont). Az értékelést zavaró okokat (amennyiben ilyen leírtak), mint például a betegség progressziója, műszerezettség, fertőzés vagy antikoaguláns-/NSAID-/acetilszalicilsav-kezelés, az esetek felében azonosítottak.

Egyéb laboratóriumi eltérések

Az összesített elemzésekben, a laboratóriumi eltérések alapján a ≥ 3 súlyossági fokozatú anaemia előfordulása 12,0%, az emelkedett GOT (ASAT) előfordulása 1,3%; az emelkedett GPT (ALAT) előfordulása 1,0%, és az bilirubin érték előfordulása 0,5% volt.

Emésztőrendszeri zavarok

Colitis (ideértve az enterocolitist és a neutropeniás colitist) és gastritis előfordulását észlelték. Gasztrointesztinális vérzést, gasztrointesztinális perforációt és ileust (béllezáródást) ugyancsak jelentettek (lásd 4.4 pont).

Légzőrendszeri rendellenességek

Intersticiális pneumonia/pneumonitis és intersticiális tüdőbetegség, néha fatális kimenetelű eseteit jelentették nem ismert gyakorisággal (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) (lásd 4.4 pont).

Vese- és húgyúti betegségek

Nem gyakran cystitistről, közte haemorrhagias cystitistről is beszámoltak, ami korábbi besugárzás következtében kialakuló jelenség (radiation recall phenomenon = irradiációs recall jelenség).

Gyermekek és serdülők

lásd 4.2 pont

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A prosztaták vizsgálatokban a 25 mg/m²-es kabazitaxel-kezelésben részesülő 1092 beteg közül 755 beteg volt 65 éves vagy annál idősebb, beleértve 238 olyan beteget, akik 75 évnél idősebbek voltak. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknél a következő, nem hematológiai mellékhatásokat jelentették a fiatalabb betegekhez képest $\geq 5\%$ -kal nagyobb gyakorisággal: fáradtság (33,5% vs. 23,7%), asthenia (23,7% vs. 14,2%), székrekedés (20,4% vs. 14,2%) és dyspnoe (10,3% vs. 5,6%). A neutropenia (90,9% vs. 81,2%) és a thrombocytopenia (48,8% vs. 36,1%) előfordulása ugyancsak 5%-kal magasabb volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél a fiatalabb betegekhez képest. A ≥ 3 súlyossági fokozatú neutropenia és lázas neutropenia előfordulási arányában volt a legnagyobb különbség a két korcsoport között (az előbbi 14%-kal, az utóbbi pedig 4%-kal volt magasabb a 65 éves vagy idősebb betegeknél, a 65 évesnél fiatalabbakhoz képest) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

5. Túlادagolás

A kabazitaxelnek nincs ismert antidótuma. Túlادagolás esetén a szövődmények előreláthatóan a mellékhatások felerősödéséből származnak, mint a csontvelőszuppresszió és a gyomor-bél rendszeri rendellenességek.

Túlادagolás esetén a beteget specializált részlegen szoros megfigyelés alatt kell tartani. A túlادagolás észlelését követően a betegnek mihamarabb terápiás dózisu G-CSF kezelést kell kapnia. További megfelelő tüneti kezelés szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, taxánok, ATC kód: L01CD04

Hatásmechanizmus:

A kabazitaxel egy daganatellenes szer, amely hatását a sejtek mikrotubuláris hálózatának szétszakítása által fejti ki. A kabazitaxel a tubulinhoz kötődik és elősegíti a tubulin mikrotubulusokká történő felépülését, és egyidejűleg gátolja a szétválásukat. Ez a mikrotubulusok stabilizációjához vezet, amely a mitotikus és interfázis sejtfunkciók gátlását eredményezi.

Farmakodinámiai hatások

A kabazitaxel daganatellenes hatása széles körben bebizonyosodott egerekbe xenograftként átültetett, előrehaladott humán daganatokkal szemben. A kabazitaxel hatásos docetaxel-érzékeny daganatok esetén. A kabazitaxel aktivitást mutatott emellett a kemoterápiás kezelésre, köztük a docetaxelre rezisztens tumormodellek esetén is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság:

A kabazitaxel hatásosságát és biztonságosságát prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban történő alkalmazása esetén egy randomizált, nyílt elrendezésű, nemzetközi, multicentrikus, III. fázisú vizsgálat (EFC6193 vizsgálat) során értékelték kasztráció-rezisztens metasztatizáló prosztata carcinomában szenvedő, korábban docetaxel tartalmú terápiában részesült betegeknél.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a teljes túlélés (OS) volt.

A másodlagos végpontok közé tartozott a progressziómentes túlélés [PFS (amely definíció szerint a randomizációtól a tumor progressziójáig, a prosztataspecifikus antigén (PSA) progressziójáig, a fájdalom progressziójáig vagy bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő, attól függően, hogy melyik következett be hamarabb], a válaszadási arány (tumor response rate) a RECIST (response evaluation criteria in solid tumors – A válasz értékelésének kritériumai szolid tumorok esetén) kritériumok alapján, a PSA progressziója (amely definíció szerint a PSA-érték $\geq 25\%$ -os növekedése a terápiára rezisztens, vagy $> 50\%$ -os növekedése a terápiára reagáló betegek esetén), a PSA válasz (a szérum PSA-szintjének legalább 50% -kal való csökkenése), a fájdalom progressziója [ezt a McGill-Melzack féle kérdőív PPI (present pain intensity) fájdalomskálája és egy fájdalomcsillapítási pontrendszer (AS-analgesic score) segítségével értékelték] és a fájdalom válasz (amely definíció szerint 2 pontnál nagyobb fájdalomcsökkenés a kiindulási átlagos PPI-hez képest a fájdalomcsillapítási pontszám [AS] növekedése nélkül, vagy a fájdalomcsillapítók alkalmazásának $\geq 50\%$ -kal való csökkentése a kezdeti átlagos AS-hez képest a fájdalom erősödése nélkül).

Összesen 755 beteget randomizáltak napi 10 mg *per os* prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban, 3 hetente, intravénásan, 25 mg/m² dózisban alkalmazott kabazitaxel-terápiára, maximum 10 cikluson át (n = 378), vagy napi 10 mg *per os* prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban, 3 hetente, intravénásan, 12 mg/m² dózisban alkalmazott mitoxantron-terápiára, maximum 10 cikluson át (n = 377).

Ebben a vizsgálatban 18 évesnél idősebb, kasztráció-rezisztens, metasztatizáló prostata carcinomában szenvedő betegek vettek részt, akiknél a RECIST kritériumok alapján mérhető volt, vagy ezen kritériumok alapján nem volt mérhető, de a PSA-érték emelkedést mutatott, vagy új léziók jelentek meg, és a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) szerinti 0-2-es performance státusszal rendelkeztek. A betegeknek további feltételeknek kellett megfelelni: neutrophyl granulocytá szám $> 1500/\text{mm}^3$, thrombocytá szám $> 100\,000/\text{mm}^3$, haemoglobinszint $> 10\text{ g/dl}$, kreatininszint $< 1,5 \times \text{ULN}$, összbilirubinszint $< 1 \times \text{ULN}$, ASAT-szint és ALAT-szint $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Azok a betegek, akiknek az anamnézisében pangásos szívelégtelenség, vagy az elmúlt 6 hónapon belül myocardialis infarctus szerepel vagy azok, akiknél kontrollálatlan arrhythmia, angina pectoris és/vagy hypertonia állnak fenn, nem vehettek részt a vizsgálatban.

A demográfia tulajdonságok, beleértve az életkort, a rasszokat és az ECOG-performance státuszt (0-2), kiegyensúlyozott volt a két vizsgálati csoportban. A kabazitaxel-csoportban az átlagéletkor 68 év volt (46-92 év közötti tartományban) és a rasszbeli megoszlás a következő volt: 83,9% fehér, 6,9% ázsiai/keleti, 5,3% feketebőrű és 4% egyéb.

A kezelési ciklusok átlagos száma 6 volt a kabazitaxel-csoportban és 4 a mitoxantron-csoportban. Azon betegek aránya, akik a teljes kezelésben részesültek (10 ciklus), 29,4% volt a kabazitaxel-csoportban és 13,5% a komparátorcsoportban.

A teljes túlélési idő szignifikánsan hosszabb volt a kabazitaxel-csoportban, mint a mitoxantron-csoportban (15,1 hónap vs. 12,7 hónap), a halálozási kockázat 30%-kal csökkent a mitoxantronhoz képest (lásd 3. táblázat és 1. ábra).

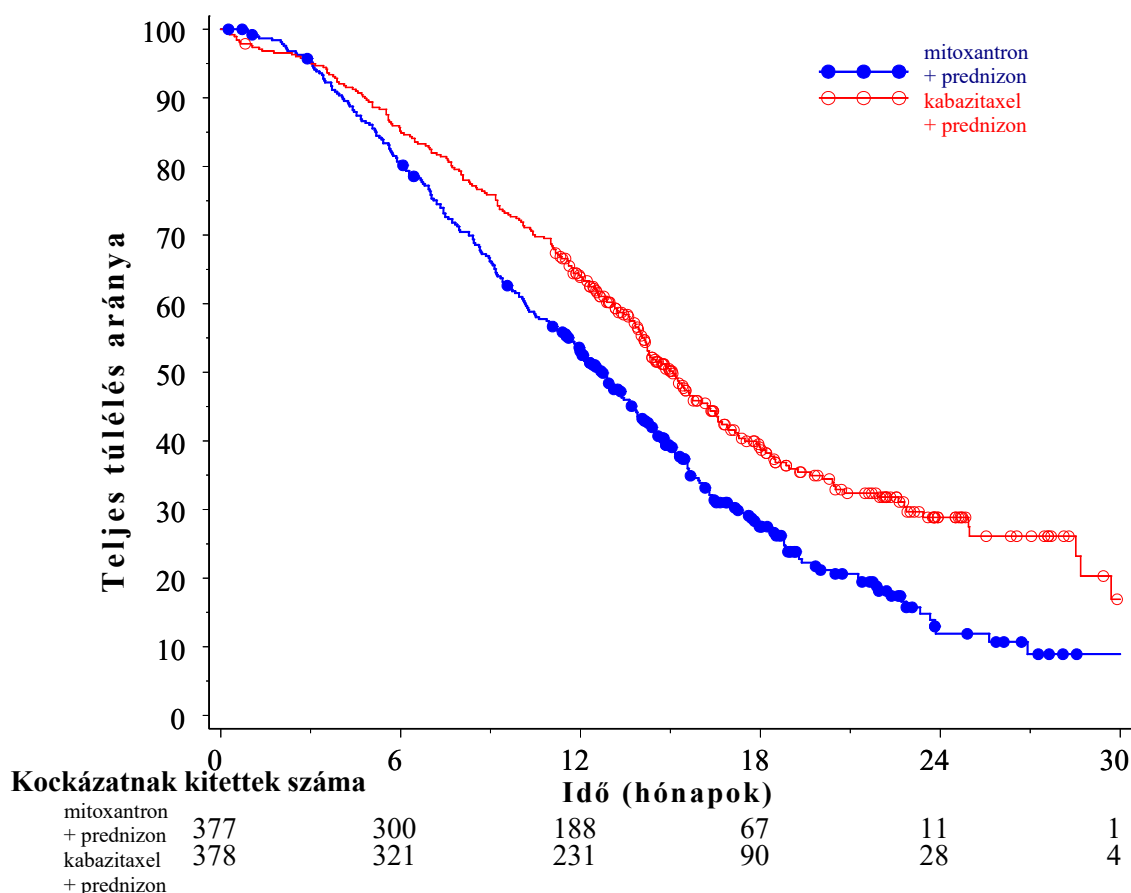
Egy 59 betegből álló alcsoport előzetesen $< 225 \text{ mg/m}^2$ kumulatív docetaxel dózist kapott (29 beteg a kabazitaxel-karon, 30 beteg a mitoxantron-karon). Ebben a betegcsoportban nem volt lényeges különbség a teljes túlélés tekintetében (relatív hazard [HR] [95%-os CI] 0,96 [0,49-1,86]).

3. táblázat – A kabazitaxel hatásossága az EFC6193 vizsgálatban kasztráció-rezisztens metasztatizáló prostata carcinomában szenvedő betegek kezelése esetén

	kabazitaxel + prednizon n = 378	mitoxantron + prednizon (n = 377)
Teljes túlélés		
Elhalálozott betegek száma (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Túlélés (medián érték) (hónap) (95%-os CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Relatív hazard (HR) ¹ (95%-os CI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-érték	< 0,0001	

¹A Cox modell segítségével becsült HR; az 1-nél kisebb érték a kabazitaxel előnyét jelzi

6. ábra: Kaplan-Meier-féle teljes túlélési görbék (EFC6193)



A kabazitaxel-karon a mitoxantron-karhoz képest javult a progressziómentes túlélés, 2,8 (2,4-3,0) hónap vs. 1,4 (1,4-1,7), HR (95%-os CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

A kabazitaxel-karon a 14,4%-os (95%-os CI: 9,6-19,3) tumor válaszadási arány lényegesen magasabb volt a mitoxantronnal kezelt betegeknél megfigyelt 4,4%-kal összehasonlítva (95%-os CI: 1,6-7,2), $p = 0,0005$.

A PSA másodlagos végpontok pozitívak voltak a kabazitaxel-karon. A kabazitaxel-karon 6,4 hónap alatt (95%-os CI: 5,1-7,3) (medián érték) figyeltek meg PSA progressziót, míg ez a mitoxantron-karon 3,1 hónap alatt (95%-os CI: 2,2-4,4) következett be, HR 0,75 hónap (95%-os CI: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. A kabazitaxel-karon 39,2%-os volt a PSA válasz (95%-os CI: 33,9-44,5), a mitoxantronnal kezelt betegeknél megfigyelt 17,8%-os válasszal szemben (95%-os CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Nem volt statisztikai különbség a két kezelési kar között a fájdalom progressziója és a fájdalom válasz tekintetében.

Egy non-inferioritási, multicentrikus, multinacionális, randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatban (EFC11785 vizsgálat) 1200 kasztráció-rezisztens, metasztatizáló, prostata carcinomában szenvedő, korábban docetaxelt tartalmazó kezelési rend szerint kezelt beteget randomizáltak vagy 25 mg/m² (n = 602) vagy 20 mg/m² kabazitaxel dózisra (n = 598). A teljes túlélés (Overall survival=OS) volt az elsődleges hatásossági végpont.

A vizsgálat elérte az elsődleges célját, annak bizonyítását, hogy a 20 mg/m²-es dózisú kabazitaxellel végzett kezelés nem rosszabb, mint a 25 mg/m²-es dózisú kabazitaxellel végzett kezelés (lásd 4. táblázat).

A betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékánál ($p < 0,001$) volt észlelhető PSA válasz a 25 mg/m²-es dózisú kabazitaxel-csoportban (42,9%) a 20 mg/m²-es dózisú kabazitaxel-csoportéhoz képest (29,5%). A PSA progresszió statisztikailag szignifikánsan magasabb kockázatát figyelték meg a 20 mg/m²-es dózissal kezeltéknél, mint a 25 mg/m²-es dózissal kezeltéknél (HR 1,195; 95%-os CI: 1,25 – 1,393).

Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az egyéb másodlagos végpontok (progressziómentes túlélés/PFS/, tumor és fájdalom válasz, tumor és fájdalom progressziója, és a FACT-P (Functional Assessment of Carcinoma Therapy-Prostate) 4 alkategóriája) tekintetében.

4. táblázat – Teljes túlélés az EFC11785 klinikai vizsgálatban a 25 mg/m²-es dózisú kabazitaxelt alkalmazó karon, illetve a 20 mg/m²-es dózisú kabazitaxelt alkalmazó karon (beválasztás szerinti analízis) –elsődleges hatásossági végpont

	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Teljes túlélés		
Halálosetek száma, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Túlélés (medián érték) (95%-os CI) (hónapok)	13,4 (12,19 – 14,88)	14,5 (13,47 – 15,28)
Relatív házard ^a		
CBZ25+PRED képest	1,024	-
1-oldalás 98,89%-os UCI	1,184	-
1-oldalás 95%-os LCI	0,922	-

CBZ20=Kabazitaxel 20 mg/m² dózisban, CBZ25=kabazitaxel 25 mg/m² dózisban, PRED=prednizon/prednizolon

CI=konfidenciaintervallum, LCI=konfidenciaintervallum alsó határértéke, UCI=konfidenciaintervallum felső határértéke

a Relatív házard becslése a Cox-féle arányos házard regressziós modellje alapján történik. Az 1-nél kisebb relatív házard azt jelenti, hogy a 20 mg/m²-es dózisú kabazitaxel-kezelésnek a 25 mg/m²-es dózisú kabazitaxel-kezeléshez viszonyítva kisebb a kockázata.

A 25 mg/m²-es dózisú kabazitaxel-kezelés EFC11785 klinikai vizsgálatban észlelt biztonságossági profilja minőségi és mennyiségi mutatók alapján is hasonló volt ahhoz, mint amit az EFC6193 vizsgálatban megfigyeltek. Az EFC11785 klinikai vizsgálat a kabazitaxel 20 mg/m²-es dózisának jobb biztonságossági profilját mutatta.

5. táblázat – A biztonságossági adatok összefoglalása az EFC11785 klinikai vizsgálatban a 25 mg/m²-es dózisú kabazitaxelt alkalmazó karon, illetve a 20 mg/m²-es dózisú kabazitaxelt alkalmazó karon

	CBZ20+PRED n = 580	CBZ25+PRED n = 595
Kezelési ciklusok száma (medián érték)/ a kezelések időtartama (medián érték)	6/ 18 hét	7/ 21 hét
Csökkentett dózist kapó betegek száma n (%)	20-ról 15 mg/m ² -re: 58 (10,0%) 15-ről 12 mg/m ² -re: 9 (1,6%)	25-ről 20 mg/m ² -re: 128 (21,5%) 20-ról 15 mg/m ² -re: 19 (3,2%) 15-ről 12 mg/m ² -re: 1 (0,2%)
Minden súlyossági fokú mellékhatások^a (%)		
Hasmenés	30,7	39,8
Hányinger	24,5	32,1
Fáradtság	24,7	27,1
Haematuria	14,1	20,8
Asthenia	15,3	19,7
Étvágycsökkenés	13,1	18,5
Hányás	14,5	18,2
Székrekedés	17,6	18,0
Hátfájás	11,0	13,9
Klinikai neutropenia	3,1	10,9
Húgyúti fertőzés	6,9	10,8
Perifériás szenzoros neuropathia	6,6	10,6
Dysgeusia	7,1	10,6
≥ 3 súlyossági fokú mellékhatások^b (%)		
Klinikai neutropenia	2,4	9,6
Lázás neutropenia	2,1	9,2
Haematológiai eltérések^c (%)		
≥ 3 súlyossági fokú neutropenia	41,8	73,3
≥ 3 súlyossági fokú anaemia	9,9	13,7
≥ 3 súlyossági fokú thrombocytopenia	2,6	4,2

CBZ20=kabazitaxel 20 mg/m²dózisban, CBZ25=kabazitaxel 25 mg/m²dózisban,

PRED=prednizon/prednizolon

a A 10%-nál nagyobb gyakorisággal előforduló, minden súlyossági fokozatot tartalmazó mellékhatások

b 5%-nál nagyobb gyakoriságú, ≥ 3súlyossági fokú mellékhatások

c Laboratóriumi értékek alapján

Egy prospektív, nemzetközi, randomizált, aktív-kontrollos, nyílt elrendezésű, IV. fázisú vizsgálatba (LPS14201/CARD study) 255, metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prostata carcinomában szenvedő olyan beteget randomizáltak, akik korábban bármilyen, docetaxelt tartalmazó kezelési protokollt és androgén-receptort célzó kezelést (abirateron vagy enzalutamid, és a betegség progrediált a kezelés megkezdését követő 12 hónapon belül) kaptak. A randomizált betegek vagy 25 mg/m² kabazitaxelt kaptak háromhetente és naponta egyszer 10 mg prednizont/prednizolon (n=129), vagy pedig androgén-receptort célzó kezelést (1000 mg abirateron naponta egyszer + 5 mg prednizon/prednizolon naponta kétszer, vagy 160 mg enzalutamid naponta egyszer) (n=126). A PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2, 2. prosztaták munkacsoport) definíciója szerinti radiológiai progressziómentes túlélés (radiographic progression free-survival, rPFS) volt az elsődleges végpont. Másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés, a progressziómentes túlélés, a PSA válasz és a tumor válasz.

A demográfiai adatok és a betegségjellemzők hasonlóak voltak a kezelési karok között. Kiinduláskor a medián életkor 70 év volt és a betegek 95%-ának ECOG teljesítmény státusza 0-1 volt, medián Gleason pontszáma pedig 8. A betegek 61%-a kapott korábban androgén-receptort célzó kezelést a korábbi docetaxel-kezelés után.

A vizsgálatban teljesült az elsődleges végpont: a radiológiai progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a kabazitaxel esetében az androgén-receptort célzó kezeléssel összehasonlítva (8 hónap vs. 3,7 hónap), a radiológiai progresszió kockázata pedig 46%-kal csökkent az androgén-receptort célzó kezeléssel összehasonlítva (lásd 6. táblázat és 2. ábra).

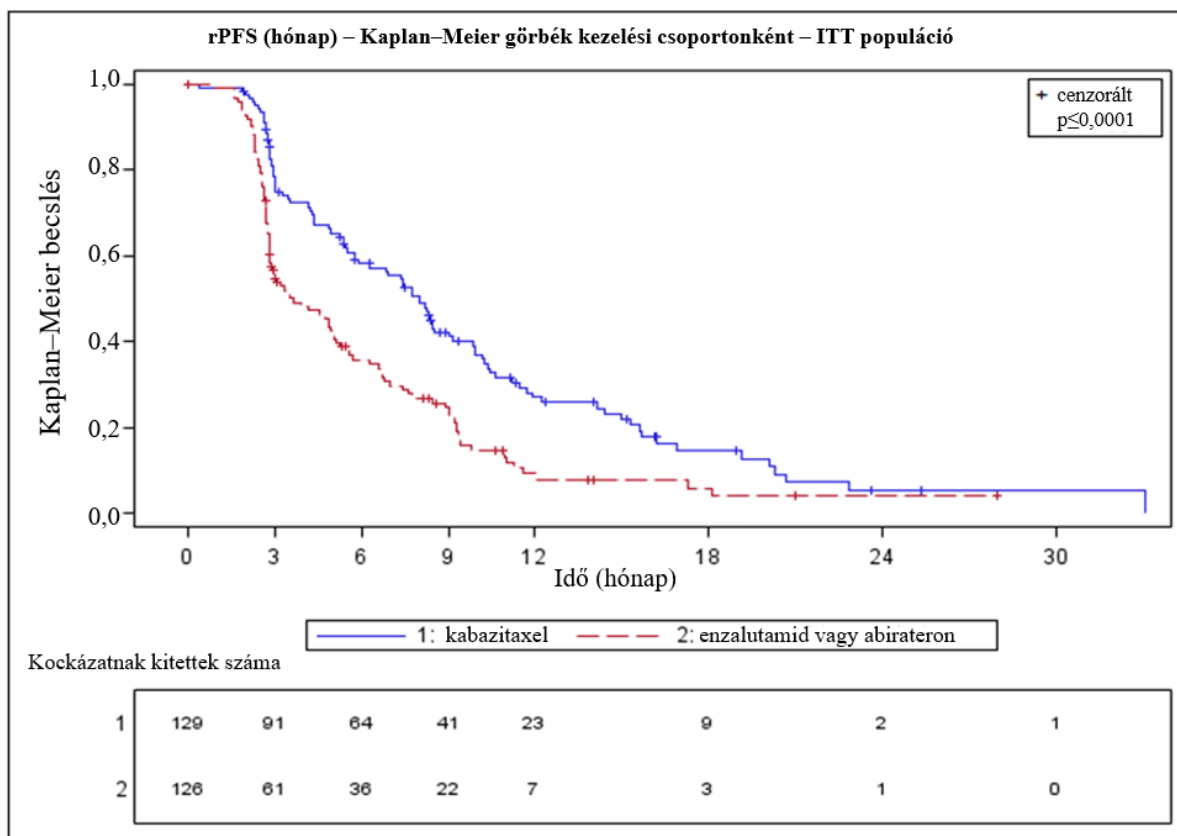
6. táblázat – A kabazitaxel hatásossága a CARD vizsgálatban, metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prostata carcinomában szenvedő betegek kezelésében (kezelési szándék szerinti [intent-to-treat] elemzés) – radiológiai progresszió-mentes túlélés (rPFS)

	kabazitaxel + prednizon/prednizolon + G-CSF n=129	Androgén-receptort célzó kezelés: abirateron + prednizon/prednizolon vagy enzalutamid n=126
Az események száma a zárás (cut-off) időpontjába (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Medián rPFS (hónap) (95%-os CI)	8,0 (5,7-9,2)	3,7 (2,8-5,1)
Relatív hazard (RH) (95%-os CI) p-érték ¹		0,54 (0,40-0,73) < 0,0001

¹stratifikált log-rang-próba, szignifikancia küszöb = 0,05

2. ábra – Elsődleges végpont: A radiológiai progresszió-mentes túlélés Kaplan-Meier-görbével

ábrázolva (ITT populáció)



A „+” jelek a cenzorált adatokat jelölik

A randomizációkor használt stratifikációs tényezőkön alapuló, tervezett alcsoport elemzések relatív házárda, az rPSF esetében 0,61 (95%-os CI: 0,39-0,96) volt a docetaxel-kezelés előtt androgén-receptort célzó kezelésben részesült betegeknél és 0,48 (95%-os CI: 0,32-0,70) volt a docetaxel-kezelés után androgén-receptort célzó kezelésben részesült betegeknél.

A kabazitaxel statisztikailag jobb volt az androgén-receptort célzó komparátoroknál mindegyik alfa-védett, fő másodlagos végpontot illetően, ideértve a teljes túlélést (13,6 hónap a kabazitaxel karon versus 11,0 hónap az androgén-receptort célzó kezelési karon, RH: 0,64, 95%-os CI: 0,46-0,89; p=0,008), a progressziómentes túlélést (4,4 hónap a kabazitaxel karon versus 2,7 hónap az androgén-receptort célzó kezelési karon, RH: 0,52; 95%-os CI: 0,40-0,68), a megerősített PSA választ (36,3% a kabazitaxel karon versus 14,3% az androgén-receptort célzó kezelési karon, p=0,0003) és a legjobb tumorválaszt (36,5% a kabazitaxel karon versus 11,5% az androgén-receptort célzó kezelési karon, p=0,004).

A 25 mg/m² adagban alkalmazott kabazitaxel CARD vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profilja összességében hasonló volt a TROPIC és a PROSELICA vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profilhoz (lásd 4.8 pont). A ≥3 súlyossági fokozatú nemkívánatos események incidenciája 53,2% volt a kabazitaxel karon és 46,0% volt androgén-receptort célzó kezelési karon. A ≥3 súlyossági fokozatú súlyos nemkívánatos események incidenciája 31,7% volt a kabazitaxel karon és 37,1% volt androgén-receptort célzó kezelési karon. Azon betegek incidenciája, akiknél nemkívánatos események miatt végleg abba hagyták a kezelést 19,8% volt a kabazitaxel karon és 8,1% volt androgén-receptort célzó kezelési karon. Azon betegek incidenciája, akiknél halálos kimenetelű nemkívánatos esemény jelentkezett 5,6% volt a kabazitaxel karon és 10,5% volt androgén-receptort célzó kezelési karon.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a kabazitaxel vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől prostata carcinoma indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A kabazitaxel-kezelést egy nyílt, multicentrikus I/II. fázisú vizsgálatban összesen 39 gyermeknél és serdülőnél (4 – 18 éves korúak a vizsgálat I. fázisú részében, és 3 – 16 év közöttiek a vizsgálat II. fázisú részében) értékelték. A II. fázisú rész nem bizonyította a monoterápiában 30 mg/m²-es dózisban alkalmazott kabazitaxel hatásosságát rekurrens vagy refrakter, diffúz, intrinsic ponticus gliomában (DIPG = diffuse intrinsic pontine glioma) és high grade gliomában (HGG = high grade glioma) szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Populációs farmakokinetikai elemzést végeztek 170 beteg körében, köztük előrehaladott szolid tumoros (n = 69), metasztatizáló emlő carcinomás (n = 34) és metasztatizáló prostata carcinomás (n = 67) betegeknek. Ezek a betegek hetente vagy 3 hetente 10-30 mg/m²-os dózisú kabazitaxel-kezelésben részesültek.

Felszívódás

25 mg/m² kabazitaxel 1 órás intravénás adagolását követően metasztatizáló prostata carcinomás betegeknek (n = 67) a C_{max} 226 ng/ml volt (variációs együttható [CV]: 107%), és ezt az értéket az 1 órás infúzió végére érték el (t_{max}). Az átlagos AUC-érték 991 ng×óra/ml volt (CV: 34%). Nem mutatkozott nagymértékű eltérés a dózis arányosságban 10-30 mg/m² adagokkal kezelt, előrehaladott szolid tumoros betegeknek (n = 126).

Eloszlás

A megoszlási térfogat (V_{ss}) dinamikus egyensúlyi állapotban 4870 l volt (2640 l/m² egy 1,84 m² medián kiindulási testfelülettel [BSA] rendelkező beteg esetén).

In vitro, a kabazitaxel humán szérum fehérjékhez való kötődése 89-92% volt, és 50 000 ng/ml-ig nem volt telíthető, amely magába foglalja a klinikai vizsgálatok során megfigyelt maximális koncentrációt. A kabazitaxel főleg a humán szérum albuminhoz (82,0%) és lipoproteinekhez (87,9% HDL, 69,8% LDL és 55,8% VLDL esetén) kötődik. Az *in vitro* vér/plazma koncentráció aránya emberi vérben 0,90-0,99 között volt, jelezve, hogy a kabazitaxel egyenlő mértékben oszlott meg a vér és a plazma között.

Biotranszformáció

A kabazitaxel nagymértékben metabolizálódik a májban (> 95%), főleg a CYP3A-izoenzim által (80-90%-ban). A kabazitaxel a fő keringő vegyület a humán plazmában. Hét metabolitot azonosítottak a plazmában (köztük az O-demetiláció során képződő 3 aktív metabolitot) az anyavegyület expozíciójának 5%-áért felelős fő metabolittal együtt. A kabazitaxel kb. 20 metabolitja választódik ki a vizeletbe és székletbe.

In vitro vizsgálatok alapján, a klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazott kabazitaxel esetén fennáll azon gyógyszerek gátlásának potenciális kockázata, amelyek főként a CYP3A szubsztrátjai. Egy klinikai vizsgálat azonban azt mutatta, hogy a kabazitaxel (25 mg/m² dózisban, egyszeri, egyórás infúzióban alkalmazva) nem módosította a midazolám, egy CYP3A kontroll-szubsztrát, plazmaszintjeit. Ezért terápiás dózisok esetén, a CYP3A szubsztrátok kabazitaxellel történő együttes alkalmazásának várhatóan semmilyen klinikai következménye nincs.

Más gyógyszerek esetében, amelyek egyéb CYP-enzimek szubsztrátjai (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 és 2D6) nem áll fenn ennek a gátlásnak a potenciális kockázata. Valamint nem áll fenn olyan gyógyszerek metabolizmusának kabazitaxel általi indukciójának kockázata sem, amelyek a CYP1A, CYP2C9- és CYP3A-szubsztrátjai. A kabazitaxel *in vitro* nem gátolja a warfarin CYP2C9 által mediált, 7-hidroxi-warfarinná történő átalakulásának fő biotranszformációs útját. Ezért *in vivo* nem várható farmakokinetikai interakció a kabazitaxel és a warfarin között.

A kabazitaxel *in vitro* nem gátolta a multidrog-rezisztencia fehérjéket (MRP): MRP1, MRP2 vagy az organikus kation transzportereket (OCT1). A kabazitaxel, a klinikai alkalmazás során megfigyelt

koncentrációk legalább 15-szörösénél gátolta a P-glikoprotein (PgP) (digoxin, vinblasztin), az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP) (metotrexát) és az organikus anion transzport polipeptid OATP1B3 (CCK8) transzportját, míg az OATP1B1(ösztadiol-17-béta-glükuronid) transzportját a klinikai alkalmazás során megfigyelt koncentrációk csupán 5-szörösénél gátolta. Következésképpen 25 mg/m²-es dózissal az MRP, OCT1, PgP, BCRP és OATP1B3 szubsztrátokkal való kölcsönhatás kialakulásának kockázata *in vivo* nem valószínű. Lehetséges kölcsönhatás OATP1B1-transzporterekkel, főleg az infúziós kezelés ideje alatt (1 óra) és annak befejezését követően 20 percig (lásd 4.5 pont).

Elimináció

A ¹⁴C-izotóppal jelzett kabazitaxel 25 mg/m²-es dózisának 1 órás intravénás infúzióban történő alkalmazását követően az alkalmazott adag mintegy 80%-a 2 héten belül kiválasztódott. A kabazitaxel főként a széklettel választódik ki nagyszámú metabolit formájában (a dózis 76%-a), míg a kabazitaxel és metabolitjainak a vésén át történő kiválasztódása a dózis kevesebb mint 4%-át teszi ki (2,3% változatlan formában a vizelettel ürül).

A kabazitaxel 48,5 l/óra, magas plazma-clearance-t (26,4 l/óra/m² egy 1,84 m² medián kiindulási testfelülettel [BSA] rendelkező beteg esetén) és 95 órás, hosszú terminális felezési időt mutatott.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A populációs farmakokinetikai analízis során 70 betegnél, akik 65 éves és annál idősebbek voltak (57 beteg 65 -75 év között és 13 beteg 75 évesnél idősebb) az életkor nem befolyásolta a kabazitaxel farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A kabazitaxel biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Májkárosodás:

A kabazitaxel elsősorban májmetabolizmus útján eliminálódik.

Egy 43, májkárosodásban szenvedő carcinomás beteggel végzett vizsgálat azt mutatta, hogy az enyhe (összbilirubin > 1 - ≤ 1,5 × ULN vagy ASAT > 1,5 × ULN) vagy közepesen súlyos fokú májkárosodás (összbilirubin > 1,5 - ≤ 3,0 × ULN) nem befolyásolta a kabazitaxel farmakokinetikáját. A kabazitaxel maximálisan tolerálható dózisa 20 mg/m² illetve 15 mg/m² volt a két csoportban.

Három, súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegnél (összbilirubin > 3 × ULN), 39%-os clearance-csökkenést figyeltek meg az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegekkel összehasonlítva, amely arra utal, hogy a súlyos fokú májkárosodás hatással van a kabazitaxel farmakokinetikájára. A kabazitaxel maximálisan tolerálható dózisát nem határozták meg súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek.

A biztonságossági és tolerálhatósági adatok alapján a kabazitaxel dózisát csökkenteni kell enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2, 4.4 pont). A Cabazitaxel Accord ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

A kabazitaxel minimális mértékben választódik ki a vésén keresztül (a dózis 2,3%-a). A populációs farmakokinetikai analízis során, amelyet 170 beteg körében végeztek, akik közül 14 közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (30-50 ml/perc kreatinin-clearance) és 59 enyhe vesekárosodásban (50-80 ml/perc kreatinin-clearance) szenvedett, az enyhe – közepesen súlyos vesekárosodás nem befolyásolta jelentős mértékben a kabazitaxel farmakokinetikáját. Ezt megerősítette egy normális vesefunkciójú (8 beteg), valamint közepesen súlyos (8 beteg) vagy súlyos (9 beteg) vesekárosodásban szenvedő, szolid tumoros betegekkel végzett összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat, amelyben a betegek több ciklusban kaptak legfeljebb 25 mg/m²-es dózisú kabazitaxel-kezelést egyszeri intravénás infúzióban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Klinikai vizsgálatok során nem, de kutyáknál egyszeri dózist követően, 5 naponta, illetve hetente történő adagolás során a klinikai expozíciós szintnél kisebb expozíciónál megfigyelt mellékhatások, amelyek potenciális klinikai jelentőséggel bírnak a következők voltak: a májban arteriolaris/periarteriolaris necrosis, epeúti hyperplasia és/vagy hepatocellularis necrosis (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatok során nem, de patkányokban végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során a klinikai expozíciós szintnél nagyobb expozíciónál megfigyelt mellékhatások, amelyek lehetséges, hogy klinikai jelentőséggel bírnak, a következők voltak: subcapsuláris lencserost vizenyővel/degenerációval járó szembetegségeket. Ezek a hatások 8 hét után részben reverzibilisek voltak.

Kabazitaxellel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A kabazitaxel nem indukált mutációkat a bakteriális reverz mutációs (Ames) teszt során. Nem bizonyult klasztogénnek egy humán lymphocytákkal végzett *in vitro* teszt során (nem indukálta a strukturális kromoszóma aberrációt, de növelte a polyploid sejtek számát) és patkányokkal végzett *in vivo* teszt során fokozta a micronucleus képződést. Ezek az (aneugén mechanizmuson keresztül) genotoxicitási eredmények együtt járnak a vegyület farmakológiai aktivitásával (a tubulin-depolimerizáció gátlása).

A kabazitaxel nem érintette a párzási képességet vagy a termékenységet a kezelt hím patkányoknál. Azonban ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban az ondóhólyag degenerációját és a herékben az ondócsatornácskák (tubuli seminiferi) atrophiját figyelték meg patkányokban, és a herék degenerációját (minimális epithelialis sejt necrosis a mellékherében) kutyákban. Az expozíció az állatoknál hasonló vagy kisebb volt, mint az embereknél, akik klinikailag releváns dózisban kaptak kabazitaxelt.

A 6-17. gesztációs nap során napi egyszeri intravénás kezelésben részesülő nőtény patkányokban a kabazitaxel az anyai toxicitáshoz kapcsolódó embryofoetális toxicitást okozott, amely magzati halálozás és késői csontosodással társuló, csökkent átlagos magzati testtömeg formájában mutatkozott. Az expozíció az állatoknál kisebb volt, mint az embereknél, akik klinikailag releváns dózisban kaptak kabazitaxelt. A kabazitaxel patkányokban átjutott a placentán.

Patkányokban a 24 órán keresztül beadott kabazitaxelnek és metabolitjainak legfeljebb 1,5%-a választódik ki a tejbe.

A környezeti ártalmak értékelése

A környezeti ártalmakat értékelő vizsgálatok eredményei alapján a kabazitaxel alkalmazása nem veszélyezteteti jelentős mértékben a vízi környezetet (lásd 6.6 pontot a fel nem használt készítmények megsemmisítésére vonatkozóan).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

poliszorbát 80
citromsav
vízmentes etanol
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Az oldatos infúzió elkészítéséhez és alkalmazásához nem alkalmazhatóak PVC infúziós zsákok vagy palackok vagy poliuretán infúziós szerelések.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Az injekciós üveg felbontása után

Minden injekciós üveg egyszeri használatra szolgál és felbontás után azonnal felhasználandó. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős.

Az infúziós zsákban/palackban történő végső hígítást követően

Az infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása bizonyított szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C) 8 órán keresztül, beleértve az 1 órás beadási időt, és hűtőben tárolva 48 órán át, beleértve az 1 órás beadási időt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős és normál esetben 2°C – 8°C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és bizonyítottan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

3 ml koncentrátumot tartalmaz egy 6 ml-es átlátszó, hengeres injekciós üvegben (I-es típusú) 20 mm-es, az üveg belseje felé néző felszínén teflonfilmmel ellátott szürke, szilikonozott gumidugóval (I-es típusú), alumínium zárókupakkal lezárva és lila színű műanyag lepattintható kupakkal ellátva.

Minden doboz egy darab, egyszeri használatra szolgáló injekciós üveget tartalmaz.

7. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A kabazitaxel elkészítése és adagolása csak citotoxikus szerek kezelésére kiképzett személyzet által végezhető. Várandós személy nem dolgozhat a készítménnyel. A többi daganatellenes szerhez hasonlóan a kabazitaxel-oldatok kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség, beleértve a biztonsági eszközök, személyes védőfelszerelések (pl. kesztyű) használatát és az elkészítési eljárásokat. Amennyiben a kabazitaxel az elkészítés bármely fázisa során érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, akkor azt bő vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

Előkészítés az intravénás alkalmazásra

NEM SZABAD más, eltérő koncentrációjú kabazitaxelt tartalmazó gyógyszerekkel együtt használni. A Cabazitaxel Accord 20 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz (minimum 3 ml kivethető térfogat). Minden injekciós üveg egyszeri használatra szolgál és azonnal fel kell használni. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

A felírt adag beadásához egyenél több Cabazitaxel Accord injekciós üveg lehet szükséges.

A hígítási folyamatot aszeptikus módon kell elvégezni az oldatos infúzió elkészítésekor.

Az oldatos infúzió elkészítése:

8. lépés

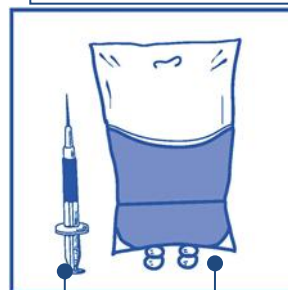
Aszeptikus módon szívja ki a Cabazitaxel Accord (20 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz) szükséges mennyiséget egy beosztással ellátott és tűvel felszerelt fecskendővel. Példaként, egy 45 mg-os kabazitaxel dózishoz 2,25 ml Cabazitaxel Accord-ra lenne szükség.



20 mg/ml-es
koncentrációjú
koncentrátum

2. lépés

Fecskendezze az oldatot egy 5%-os glükóz oldatos infúziót vagy 0,9%-os nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó, PVC-mentes infúziós tartályba. Az elkészített infúziós oldat koncentrációjának 0,10 mg/ml és 0,26 mg/ml között kell lenni.



A szükséges
mennyiségű
koncentrátum

5%-os glükóz oldatos
infúzió vagy 9 mg/ml
(0,9%)-os nátrium-klorid
oldatos infúzió

3. lépés

Távolítsa el a fecskendőt, és manuálisan, ringató mozdulatokkal keverje össze az infúziós zsák vagy palack tartalmát. Az oldatos infúzió tiszta, színtelen oldat.



4. lépés

Mint minden parenterális készítményt, az elkészített oldatos infúziót az alkalmazás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Mivel az oldatos infúzió túltelített, idővel kikristályosodhat. Ebben az esetben az oldatos infúzió nem használható fel, és meg kell semmisíteni.



Az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Mindazonáltal a felhasználhatóság ideje a 6.3 pontban leírt különleges tárolási körülmények között hosszabb lehet.

Egy 0,22 mikrométer névleges pórusméretű (0,2 mikrométeresként is ismert) az infúziós szerelékbe épített szűrő alkalmazása ajánlott az infúzió beadásakor.

Ne használjon PVC infúziós tartályokat vagy poliuretán infúziós szereléket a kabazitaxel-tartalmú készítmény elkészítésekor és alkalmazásakor.

A Cabazitaxel Accord a felsoroltakon kívül semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1448/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. augusztus 28
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. június 6

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Görögország

A gyógyszer nyomtatott betegájékoztatójának tartalmaznia kell az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
kabazitaxel

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

20 mg kabazitaxelt tartalmaz milliliterenként.
60 mg kabazitaxelt tartalmaz 3 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalom:
poliszorbát 80,
citromsav,
etanol.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
60 mg/3 ml
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.
Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A hígított oldat lejáratí idejére vonatkozóan olvassa el a betegájékoztatót

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1448/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KONCENTRÁTUMOT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml steril koncentrátum
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI SZÁM

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 mg/3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

CITOTOXIKUS

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz kabazitaxel

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cabazitaxel Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cabazitaxel Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cabazitaxel Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások.
5. Hogyan kell a Cabazitaxel Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cabazitaxel Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ön gyógyszerének neve Cabazitaxel Accord, a hatóanyag neve kabazitaxel. Ez egy taxánoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik, amelyeket daganatos betegségek kezelésére alkalmaznak.

A Cabazitaxel Accord-ot a prosztatarák előrehaladott eseteinek kezelésére alkalmazzák, amikor a beteg már egyéb kemoterápiás kezelésben részesült. A készítmény olyan módon hat, hogy meggátolja a sejtek növekedését és osztódását.

A kezelés részeként Ön minden nap szájon át kortikoszteroid készítményt (prednizont vagy prednizolont) is kap majd. Ezzel a másik gyógyszerrel kapcsolatosan kérjen felvilágosítást kezelőorvosától.

2. Tudnivalók a Cabazitaxel Accord alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Cabazitaxel Accord-ot:

- ha allergiás (túlérzékeny) a kabazitaxelre, egyéb taxánokra, a poliszorbát 80-ra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha az Ön fehérvérsejtjeinek száma túl alacsony (a neutrofil-szám $1500/\text{mm}^3$ vagy annál kevesebb),
- ha közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenved,
- ha a közelmúltban sárgaláz elleni védőoltásban részesült, vagy hamarosan sárgaláz elleni védőoltást fog kapni.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, nem részesülhet Cabazitaxel Accord-kezelésben. Ha bizonytalan benne, a Cabazitaxel Accord-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Minden egyes Cabazitaxel Accord-kezelés előtt vérvizsgálatokat fognak Önnél végezni, hogy ellenőrizzék, rendelkezik-e elegendő vörsejttel és megfelelő-e a máj- és veseműködése ahhoz, hogy Cabazitaxel Accord-ot kapjon.

Haladéktalanul értesítse orvosát, amennyiben:

- Önnél láza van. A Cabazitaxel Accord-kezelés ideje alatt nagyobb valószínűséggel csökken a fehérvérsejtszáma. Kezelőorvosa a fertőzés jeleinek megállapítása érdekében ellenőrizni fogja a vérért, illetve általános állapotát. A vörsejtek számának megőrzésére további gyógyszereket írhat fel Önnek. Alacsony vörsejtszámmal rendelkező embereknél életveszélyes fertőzések alakulhatnak ki. A fertőzés legkorábbi jele a láz lehet, ezért minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát, ha lázat észlel.
- élete során bármikor allergiás volt. A Cabazitaxel Accord-kezelés során súlyos allergiás reakciók léphetnek fel.
- Önnél súlyos vagy hosszan tartó hasmenés, hányinger vagy hányás jelentkezik. Ezen események bármelyike súlyos kiszáradást okozhat. Orvosi kezelésre lehet szüksége.
- a kezén vagy a lábfejen zsibbadást, bizsergést, égő érzést vagy érzéscsökkenést tapasztal.
- belet érintő vérzési rendellenessége van, széklete színe megváltozott vagy hasi fájdalmat tapasztal. Súlyos vérzés vagy fájdalom esetén kezelőorvosa le fogja állítani a Cabazitaxel Accord-kezelést, mivel a Cabazitaxel Accord fokozhatja a vérzés vagy a bélfal kilyukadásának kockázatát.
- Önnél veseproblémái vannak.
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződését tapasztalja, vizelete sötétebb, erős hányinger vagy hányás jelentkezik Önnél, mert ezek májprobléma jelei vagy tünetei lehetnek.
- a napi vizeletmennyiség jelentős növekedését vagy csökkenését tapasztalja.
- vér van a vizeletében.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát. Orvosa csökkentheti a Cabazitaxel Accord adagját, vagy leállíthatja a kezelést.

Egyéb gyógyszerek és a Cabazitaxel Accord

Kérjük, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez azért szükséges, mert bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a Cabazitaxel Accord hatását, vagy a Cabazitaxel Accord befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Az alábbi gyógyszerek tartoznak ezek közé:

- ketokonazol, rifampicin (fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (depresszió és más állapotok kezelésére alkalmazott gyógynövény);
- sztatinok (úgy mint szimvasztatin, lovasztatin, atorvasztatin, rozuvasztatin vagy pravasztatin) (a vér koleszterinszintjének csökkentésére);
- valzartán (magasvérnyomás-betegség kezelésére);
- repaglinid – diabétesz (cukorbetegség) kezelésére.

Beszéljen kezelőorvosával mielőtt a Cabazitaxel Accord-kezelés alatt védőoltásokat kapna.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Cabazitaxel Accord nem alkalmazható nőknél.

Védekezzen gumióvszerrel közösüléskor, amennyiben a partnere terhes, vagy teherbe eshet. A Cabazitaxel Accord jelen lehet az ondóban, és hatással lehet a magzatra. A gyermeknemzés nem javasolt a kezelés ideje alatt és az azt követő 4 hónap során, és a kezelést megelőzően kérjen tanácsot a spermiumok konzerválása tekintetében, mivel a Cabazitaxel Accord befolyásolhatja a nemzőképességet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer alkalmazása során fáradtság vagy szédülés jelentkezhet. Ebben az esetben ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen szerszámokat vagy gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

A Cabazitaxel Accord etanolt (alkohol) tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 1185 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz, ami 395 mg/ml-nek felel meg.

A gyógyszerben található mennyiség injekciós üvegenként 30 ml sörnek vagy 12 ml bornak felel meg. A gyógyszer alkoholtartalma valószínűleg nem lesz hatással a felnőttekre és a serdülőkre, valamint valószínűleg nem lesz észrevehető a gyermekekre gyakorolt hatása.

A gyógyszer hatással lehet a kisgyermekekre, például elálmosodhatnak tőle. A gyógyszerben található alkohol módosíthatja más gyógyszerek hatását. Ha más gyógyszereket is szed, akkor beszéljen az orvosával vagy gyógyszerészával.

Ha Ön terhes vagy szoptat, akkor még a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt beszéljen az orvosával vagy gyógyszerészával.

Ha Ön alkoholfüggő, akkor még a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt beszéljen az orvosával vagy gyógyszerészával.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cabazitaxel Accord-ot?

Az alkalmazás módja

Ön allergia elleni gyógyszereket fog kapni a Cabazitaxel Accord-kezelés megkezdése előtt az allergiás reakciók kockázatának csökkentése érdekében.

- Cabazitaxel Accord-ot orvos vagy egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.
- A Cabazitaxel Accord-ot az alkalmazás előtt el kell készíteni (hígítani). A Cabazitaxel Accord kezelésével és beadásával kapcsolatos gyakorlati tudnivalók az orvosok, gondozását végző egészségügyi szakemberek és gyógyszerészek számára ebben a betegájékoztatóban olvashatóak.
- A Cabazitaxel Accord cseppinfúzió formájában kerül beadásra valamelyik vénáján keresztül (intravénásan), kórházban, hozzávetőlegesen 1 óra alatt.

- A kezelés részeként naponta szájon át kortikoszteroid gyógyszereket (prednizon vagy prednizolon) is kell szednie.

Az alkalmazott mennyiség és az alkalmazás gyakorisága

- A szokásos adag az Ön testfelületétől függ. Orvosa kiszámítja az Ön négyzetméterben (m²) kifejezett testfelületét, és ez alapján meghatározza az Ön számára szükséges adagot.
- Az általános gyakorlat szerint háromhetente egyszer fog infúziót kapni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa ezeket meg fogja beszélni Önnel, és el fogja magyarázni Önnek a kezelés lehetséges kockázatait és előnyeit.

Haladéktalanul forduljon orvoshoz, amennyiben az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli:

- láz (magas testhőmérséklet). Ez a mellékhatás gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
- a szervezet víztartalmának súlyos mértékű csökkenése (kiszáradás). Ez a mellékhatás gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). Ez bekövetkezhet, ha Önnek súlyos vagy hosszan tartó hasmenése vagy láza van, vagy hány.
- súlyos vagy nem múló hasi fájdalom. Ezek a tünetek a gyomor, a nyelőcső vagy a bél falának kilyukadása (gasztrointesztinális perforáció) esetén jelentkezhetnek, és halálhoz is vezethetnek.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység) vagy fehérvérsejtszám (amelyek a fertőzések elleni védekezésben játszanak fontos szerepet);
- csökkent vérlemezkesszám (amely fokozott vérzési kockázatot eredményez);
- étvágytalanság (kóros éhvágytalanság);
- gyomorpanaszok, beleértve a hányingert, a hányást, hasmenést vagy székrekedést;
- hátfájás;
- véres vizelet;
- fáradtság, gyengeség vagy erőtlenség.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az ízérzés megváltozása;
- légszomj;
- köhögés;
- hasi fájdalom;
- átmeneti hajhullás (az esetek többségében ismét megindul a normális hajnövekedés);
- ízületi fájdalom;
- húgyúti fertőzés;
- lázzal és fertőzéssel együtt járó fehérvérsejtszám-csökkenés;
- a kézen és a lábfejen zsibbadás, bizsergés, égő érzés vagy érzéscsökkenés;

- szédülés;
- fejfájás;
- vérnyomás-csökkenés vagy vérnyomás-emelkedés;
- kellemetlen érzés a gyomorban, gyomorégés vagy böfögés;
- hasi fájdalom;
- aranyeres panaszok;
- izomgörcsök;
- fájdalmas vagy gyakori vizezés;
- vizelettartási nehézségek;
- vesebetegség vagy veseproblémák;
- sebek a szájüregben vagy az ajkakon;
- fertőzések kialakulása vagy fertőzések kialakulásának kockázata;
- magas vércukorszint;
- insomnia;
- zavartság;
- szorongás;
- érzékszavar vagy érzéskiesés, vagy fájdalomérzés hiánya a kézen illetve a lábfejen;
- egyensúlyzavarok;
- gyors vagy szabálytalan szívverés;
- vérrögzépződés a lábban vagy a tüdőben;
- kipirult bőr;
- száj- vagy torokfájás;
- vérzés a végbélből;
- kellemetlen érzés, gyengeség vagy fájdalom az izmokban;
- a lábfejek vagy lábszárak duzzanata;
- hidegrázás;
- köröm-rendellenességek (a köröm színének megváltozása vagy a köröm leválása).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alacsony káliumszint a vérben;
- fülcsengés;
- forró bőr;
- a bőr vörössége;
- a húgyhólyag gyulladása, ami akkor fordulhat elő, ha húgyhólyagjára korábban sugárkezelést kapott (a hólyaggyulladás a korábbi sugárkezelés következtében kialakuló, tünetekkel járó jelenség).

Nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- intersticiális tüdőbetegség (a tüdők köhögést és nehézlégzést okozó gyulladása).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cabazitaxel Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegek címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felbontása után

Minden injekciós üveg egyszeri használatra szolgál és felbontás után azonnal felhasználandó. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős.

Az infúziós zsákban/palackban történő végső hígítást követően

Az infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása bizonyított szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C) 8 órán keresztül, beleértve az 1 órás beadási időt, és hűtőben tárolva 48 órán át, beleértve az 1 órás beadási időt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős és normál esetben 2°C – 8°C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és bizonyítottan aszeptikus körülmények között történt.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cabazitaxel Accord?

A készítmény hatóanyaga a kabazitaxel. 20 mg kabazitaxelt tartalmaz milliliterenként. 60 mg kabazitaxelt tartalmaz 3 ml-es injekciós üvegenként.

Az egyéb összetevők: poliszorbát 80, citromsav és vízmentes etanol (lásd 2. pont „A Cabazitaxel Accord etanolt (alkoholt) tartalmaz”).

Milyen a Cabazitaxel Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cabazitaxel Accord koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). A koncentrátum tiszta, színtelen vagy halványsárga vagy barnássárga színű oldat.

Egyszeri használatra alkalmas, 3 ml kivethető koncentrátumot tartalmaz, 6 ml-es injekciós üvegekben forgalmazzák.

Kiszerelés:

Minden doboz egy darab, egyszeri használatra szolgáló injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200
Lengyelország

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009,
Görögország

A gyógyszerrel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély
jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ KÉSZÍTMÉNY ELKÉSZÍTÉSÉRE, KEZELÉSÉRE ÉS AZ ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ GYAKORLATI INFORMÁCIÓK ORVOSOK VAGY MÁS EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREK SZÁMÁRA

Az erre vonatkozó információ a beteg számára a 3. és 5. pontban található.
Fontos, hogy elolvassa az eljárás teljes szövegét, mielőtt elkészítené az oldatos infúziót.

Inkompatibilitások

Ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve, amelyekkel a hígítás történik.

Lejáratidő és a tárolásra vonatkozó különleges előírások

A Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény kiszerezésére vonatkozóan:

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az injekciós üveg felbontása után

Minden injekciós üveg egyszeri használatra szolgál és felbontás után azonnal felhasználandó. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős.

Az infúziós zsákban/palackban történő végső hígítást követően

Az infúziós oldat kémiai és fizikai stabilitása bizonyított szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C) 8 órán keresztül, beleértve az 1 órás beadási időt, és hűtőben tárolva 48 órán át, beleértve az 1 órás beadási időt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős és normál esetben 2°C – 8°C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és bizonyítottan aszeptikus körülmények között történt.

Az elkészítés és a kezelésre vonatkozó óvintézkedések

A többi daganatellenes szerhez hasonlóan a Cabazitaxel Accord oldatok kezelése és elkészítése során óvatosságra van szükség, beleértve a biztonsági eszközök, személyes védőfelszerelések (pl. kesztyű) használatát és az elkészítési eljárásokat.

Amennyiben a Cabazitaxel Accord az elkészítés bármely fázisa során érintkezésbe kerül a bőrrel, akkor azt szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a nyálkahártyákkal kerül érintkezésbe, akkor azt bő vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

A Cabazitaxel Accord elkészítése és adagolása csak citotoxikus szerek kezelésére kiképzett személyzet által végezhető. Várandós személy nem dolgozhat a készítménnyel.

Mindig hígítsa fel az oldatos infúzióhoz való koncentrátumot a **teljes** mellékelt oldószerrel, mielőtt az infúziós oldathoz adná.

Az elkészítés lépései

Ezt a gyógyszert NEM SZABAD más, eltérő koncentrációjú kabazitaxelt tartalmazó gyógyszerekkel együtt használni. A Cabazitaxel Accord 20 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz (minimum 3 ml kivethető térfogat).

Minden injekciós üveg egyszeri használatra szolgál és azonnal fel kell használni. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

A felírt adag beadásához egynél több Cabazitaxel Accord injekciós üveg lehet szükséges.

A hígítási folyamatot aseptikus módon kell elvégezni az oldatos infúzió elkészítésekor.

Az infúzió elkészítése:

1. lépés

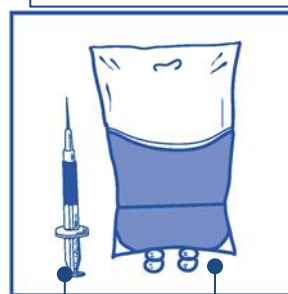
Aszeptikus módon szívja ki a Cabazitaxel Accord (20 mg/ml kabazitaxelt tartalmaz) szükséges mennyiségét egy beosztással ellátott és tüvel felszerelt fecskendővel. Példaként, egy 45 mg-os Cabazitaxel Accord dózishoz 2,25 ml Cabazitaxel Accordra lenne szükség.



Koncentrátum-oldószer keverék (20 mg/ml)

2. lépés

Fecskendezze az oldatot egy 5%-os glükóz oldatos infúziót vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó, PVC-mentes infúziós tartályba. Az elkészített infúziós oldat koncentrációjának 0,10 mg/ml és 0,26 mg/ml között kell lenni.



A szükséges mennyiségű koncentrátum

5%-os glükóz oldatos infúzió vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzió

3. lépés

Távolítsa el a fecskendőt, és manuálisan, ringató mozdulatokkal keverje össze az infúziós zsák vagy palack tartalmát. Az oldatos infúzió tiszta, színtelen oldat.



4. lépés

Mint minden parenterális készítményt, az elkészített oldatos infúziót az alkalmazás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell. Mivel az oldatos infúzió túltelített, idővel kikristályosodhat. Ebben az esetben az oldatos infúzió nem használható fel, és meg kell semmisíteni.



Az infúziós oldatot azonnal fel kell használni. A **lejárati időre** és a **tárolásra vonatkozó különleges előírásokra** vonatkozó információkat lásd fentebb.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A Cabazitaxel Accord-ot 1 órás infúzió formájában kell alkalmazni.

Egy 0,22 mikrométer névleges pórusméretű (0,2 mikrométeresként is ismert) az infúziós szerelékbe épített szűrő alkalmazása ajánlott az infúzió beadásakor.

Nem alkalmazhatóak PVC infúziós tartályok vagy poliuretán infúziós szerelékek az oldatos infúzió elkészítéséhez és alkalmazásához.