I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs koncentrāta satur 20 mg kabazitaksela (*cabazitaxelum*).
Viens flakons ar 3 ml koncentrāta satur 60 mg kabazitaksela (*cabazitaxelum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:
Zāles satur 395 mg/ml bezūdens etilspirta, t.i. katrs 3 ml flakons satur 1,185 mg bezūdens etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
Koncentrāts ir dzidrs bezkrāsains līdz bāli dzeltens vai brūngandzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Cabazitaxel Accord lietošana kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu ir indicēta metastātiska pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja iepriekš lietota docetakselu saturoša ķīmijterapijas shēma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Kabazitakselu drīkst lietot tikai nodaļās, kas specializējušās citotoksisku līdzekļu ievadīšanā, un to drīkst ievadīt tikai pretvēža ķīmijterapijas lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Tā lietošanas laikā jābūt pieejamām telpām un iekārtām nopietnu paaugstinātas jutības reakciju, piemēram, hipotensijas un bronhu spazmu, terapijai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Premedikācija
Lai mazinātu paaugstinātas jutības risku un smaguma pakāpi, vismaz 30 minūtes pirms katras kabazitaksela ievadīšanas reizes ieteicama premedikācija ar šādām intravenozām zālēm:
- antihistamīna līdzekļi (5 mg dekshlorfeniramīna vai 25 mg difenhidramīna, vai līdzvērtīgu līdzekli),
- kortikosteroīdi (8 mg deksametazona vai līdzvērtīgu zāļu) un
- H2 receptoru antagonisti (ranitidīns vai līdzvērtīgas zāles) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicama profilakse ar pretvemšanas līdzekļiem, un tos pēc vajadzības var lietot perorāli vai intravenozi.

Visā terapijas laikā jānodrošina adekvāta pacienta hidratācija, lai novērstu terapijas komplikācijas, piemēram, nieru mazspēju.

Devas
Ieteicamā kabazitaksela deva ir 25 mg/m^2, ko ievada 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām, kombinācijā ar 10 mg perorāla prednizona vai prednizolona vienu reizi dienā, kas jālieto visu kabazitaksela terapijas laiku.

Devas pielāgošana
Ja pacientam rodas tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības (informāciju par smaguma pakāpi skatīt vispārējos blakusparādību terminoloģijas kritērijos [*Common Terminology Criteria for Adverse Effects* - CTCAE 4.0]), deva ir jāpielāgo.

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana, ja pacientiem kabazitaksela lietošanas laikā radušās blakusparādības

Nevēlamā blakusparādība	**Devas pielāgošana**
Ilgstoša ≥3. pakāpes neitropēnija (ilgāk par 1 nedēļu), neraugoties uz atbilstošu terapiju, tai skaitā ar G-KSF	Terapiju atliek, līdz neitrofilo leikocītu skaits ir >1 500 šūnas/mm^3, tad samazina kabazitaksela devu no 25 mg/m^2 līdz 20 mg/m^2
Febrila neitropēnija vai neitropēniska infekcija	Terapiju turpināt tikai tad, ja blakusparādība mazinājusies vai izzudusi, un ja neitrofilo leikocītu skaits ir >1 500 šūnas/mm^3, un kabazitaksela devu mazināt no 25 mg/m^2 līdz 20 mg/m^2
≥3. pakāpes caureja vai pastāvīga caureja, neraugoties uz atbilstošu terapiju, tai skaitā šķidruma un elektrolītu aizstājterapiju	Terapiju atliek, līdz blakusparādība mazinājusies vai izzudusi, tad samazina kabazitaksela devu no 25 mg/m^2 līdz 20 mg/m^2
≥2. pakāpes perifēra neiropātija	Terapiju atliek, līdz blakusparādība mazinājusies, tad samazina kabazitaksela devu no 25 mg/m^2 līdz 20 mg/m^2

Ja pacientiem kāda no šīm reakcijām turpinās, lietojot 20 mg/m^2 devu, jāapsver turpmāka devas samazināšana līdz 15 mg/m^2 vai kabazitaksela lietošanas pārtraukšana. Datu par pacientiem, kas lieto devu līdz 20 mg/m^2, ir maz.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana
Jāizvairās lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A4 induktori vai spēcīgi inhibitori. Tomēr, ja pacientam vienlaicīgi jālieto spēcīgs CYP3A inhibitors, jāapsver kabazitaksela devas samazināšana par 25% (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem
Kabazitaksels tiek intensīvi metabolizēts aknās.
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 1 līdz ≤ 1,5 x virs normas augšējās robežas (NAR) vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis > 1,5 x virs NAR) kabazitaksela deva jāsamazina līdz 20 mg/m^2. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem kabazitaksels jālieto piesardzīgi, rūpīgi kontrolējot tā drošumu.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis >1,5 līdz ≤ 3,0 x NAR) pieļaujamā deva (*maximum tolerated dose*-MTD) bija 15 mg/m^2. Ja ārstēšana paredzēta pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kabazitaksela deva nedrīkst pārsniegt 15 mg/m^2. Tomēr dati par efektivitāti lietojot šādu devu ir ierobežoti.

Cabazitaxel Accord nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 3 x virs NAR) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Kabazitaksela izvadīšana caur nierēm ir minimāla. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuru dēļ nav nepieciešama hemodialīze, deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrensu (KL_{KR}) < 15 ml/min/1,73 m^2) šī stāvokļa un ierobežotā pieejamo datu apjoma dēļ terapijas laikā jāievēro piesardzība, un viņi rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki
Gados vecākiem pacientiem īpaša kabazitaksela devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt arī 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Kabazitaksels nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā.
Kabazitaksela drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Cabazitaxel Accord ir paredzēts intravenozai lietošanai.
Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas un ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.
Nedrīkst izmantot PVH infūziju maisus un poliuretāna infūziju sistēmas.
Kabazitakselu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret kabazitakselu, citiem taksāniem, polisorbātu 80 vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Neitrofilo leikocītu skaits mazāks par 1500/mm^3.
- Smagi aknu darbības traucējumi (kopējā bilirubīna līmenis >3 x virs NAR).
- Vienlaicīga vakcinācija ar dzeltenā drudža vakcīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas
Pirms sākt kabazitaksela infūziju, visiem pacientiem jāveic premedikācija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas paaugstinātas jutības reakcijas, īpaši pirmās un otrās infūzijas laikā. Paaugstinātas jutības reakcijas var rasties dažu minūšu laikā pēc kabazitaksela infūzijas sākuma, tādēļ jābūt pieejamām telpām un aprīkojumam hipotensijas un bronhu spazmu terapijai. Var rasties smagas reakcijas, un tās var izpausties ar ģeneralizētiem izsitumiem/eritēmu, hipotensiju un bronhu spazmām. Smagu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā nekavējoties jāpārtrauc kabazitaksela ievadīšana un jāsāk atbilstoša terapija. Pacientiem, kuriem rodas paaugstinātas jutības reakcija, ārstēšana ar kabazitakselu jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kaulu smadzeņu nomākums
Kaulu smadzeņu nomākuma iespējamās izpausmes ir neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija vai pancitopēnija (skatīt tālāk 4.4. apakšpunktā, "Neitropēnijas risks" un "Anēmija").

Neitropēnijas risks
Lai samazinātu neitropēnijas komplikāciju (febrilas neitropēnijas, ilgstošas neitropēnijas vai neitropēniskas infekcijas) risku vai ārstētu tās, ar kabazitakselu ārstētiem pacientiem profilaktiski var ievadīt G-KSF atbilstoši Amerikas Klīnisko onkologu biedrības (ASCO) un/vai aktuālām klīnikas vadlīnijām. Primārā profilakse ar G-KSF jāapsver pacientiem ar klīniskiem paaugstināta riska faktoriem (vecums >65 gadi, slikts funkcionālais stāvoklis, agrāk bijušas febrilas neitropēnijas epizodes, plaša iepriekš saņemtā starojuma zona, slikts barojums vai citas nopietnas blakusslimības), kas rada noslieci uz pastiprinātu ilgstošas neitropēnijas komplikāciju rašanos. Pierādīts, ka G-KSF lietošana mazina neitropēnijas sastopamību un smaguma pakāpi.
Neitropēnija ir biežākā kabazitaksela blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Absolūti nepieciešama pilnas asins ainas kontrole katru nedēļu 1.cikla laikā un turpmāk pirms katra terapija cikla, lai nepieciešamības gadījumā varētu pielāgot zāļu devu.
Tad, ja neraugoties uz atbilstošu terapiju, pacientam ir febrila neitropēnija vai ilgstoša neitropēnija, zāļu deva jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Atsākt terapiju drīkst tikai tad, ja neitrofilo leikocītu skaits atjaunojas līdz ≥1500/mm^3 (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes agrīnas izpausmes var būt sāpes vēderā un jutīgums, drudzis, ilgstošs aizcietējums, caureja ar neitropēniju vai bez tās. Šo simptomu gadījumā nekavējoties jāveic izmeklēšana un jānozīmē ārstēšana. Var būt nepieciešama kabazitaksela terapijas atlikšana vai pārtraukšana.

Sliktas dūšas, vemšanas, caurejas un dehidratācijas risks
Ja pacientiem pēc kabazitaksela ievadīšanas rodas caureja, to var ārstēt ar parasti lietotajiem līdzekļiem pret caureju. Jāveic atbilstošas procedūras pacientu rehidratēšanai. Pacientiem, kuriem iepriekš veikta vēdera dobuma un mazā iegurņa staru terapija, caureja var rasties biežāk. Dehidratācija biežāk rodas pacientiem no 65 gadu vecuma. Jāveic atbilstošas procedūras pacientu rehidratēšanai un elektrolītu, sevišķi kālija, līmeņa kontrolei un korekcijai serumā. Ja radusies ≥3. pakāpes caureja, var būt nepieciešama terapijas atlikšana vai devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pacientiem rodas slikta dūša vai vemšana, to var ārstēt ar parasti lietotajiem pretvemšanas līdzekļiem.

Nopietnu kuņģa-zarnu trakta reakciju risks
Pacientiem, kuri ārstēti ar kabazitakselu, ziņots par kuņģa-zarnu trakta (KZT) asiņošanu un perforāciju, ileusu, kolītu, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstējot pacientus, kuriem ir augstāks kuņģa-zarnu trakta komplikāciju risks – pacienti ar neitropēniju, gados vecāki cilvēki, vienlaicīga NPL, antiagregantu vai antikoagulantu lietošana un pacienti, kuriem anamnēzē ir iegurņa staru terapija vai kuņģa-zarnu trakta slimība, piemēram, čūla un KZT asiņošana, ieteicama piesardzība.

Perifēra neiropātija
Pacientiem, kuri saņem kabazitakselu, novēroti perifēras neiropātijas, perifēras sensoras neiropātijas (piemēram, parestēziju, dizestēzijas) un perifēras motoras neiropātijas gadījumi. Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar kabazitakselu, jāiesaka informēt ārstu, ja rodas tādi neiropātijas simptomi kā sāpes, dedzināšanas, durstīšanas sajūta, notirpums vai vājums, un tikai tad turpināt ārstēšanu. Ārstiem pirms katra terapijas cikla jānovērtē, vai pacientam nav radusies vai pastiprinājusies neiropātija. Ārstēšana jāatliek, līdz simptomi mazinājušies. Ja saglabājas ≥2. pakāpes perifēra neiropātija, kabazitaksela deva jāsamazina no 25 mg/m^2 līdz 20 mg/m^2 (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anēmija
Pacientiem, kuri saņem kabazitakselu, novērota anēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Hemoglobīns un hematokrīts jāpārbauda pirms ārstēšanas ar kabazitakselu un ja pacientam ir anēmijas vai asins zuduma simptomi vai pazīmes. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem hemoglobīns ir <10 g/dl, un klīnisku indikāciju gadījumā jāveic atbilstoši pasākumi.

Nieru mazspējas risks
Saņemti ziņojumi par nieru darbības traucējumiem, kas saistīti ar sepsi, smagu dehidratāciju pēc caurejas, vemšanas un obstruktīvas uropātijas. Novēroti nieru mazspējas gadījumi, tai skaitā ar letālu iznākumu. Nieru mazspējas gadījumā jāveic atbilstoši pasākumi, lai atklātu tās cēloni un veiktu intensīvu tās terapiju.
Visā kabazitaksela terapijas laikā jānodrošina adekvāta hidratācija. Pacientam jāiesaka nekavējoties ziņot par jebkādām nozīmīgām urīna dienas tilpuma izmaiņām. Pirms terapijas uzsākšanas, katrā asins ainas noteikšanas reizē un tad, ja pacients ziņo par urīna daudzuma pārmaiņām, jānosaka kreatinīna līmenis serumā. Kabazitaksela terapija jāpārtrauc, ja pacientam jebkādā veidā ir pasliktinājusies nieru darbība un radusies ≥3. pakāpes nieru mazspēja atbilstoši CTCAE 4.0 kritērijiem.

Elpošanas sistēmas traucējumi
Ir ziņots par intersticiālu pneimoniju un/vai pneimonītu, arī intersticiālu plaušu slimību. Šīs patoloģijas var būt saistītas ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Ja attīstās jauni vai pastiprinās jau radušies ar plaušām saistītie simptomi, pacients rūpīgi jānovēro, nekavējoties jāizmeklē un atbilstoši jāārstē. Kamēr nav noteikta diagnoze, ārstēšanu ar kabazitakselu

ieteicams pārtraukt. Stāvokļa atvieglošanai var palīdzēt agrīna uzturošu pasākumu sākšana. Rūpīgi jāvērtē kabazitaksela terapijas atsākšanas sniegtais ieguvums.

Sirds aritmiju risks
Ziņots par aritmijām, visbiežāk par tahikardiju un priekškambaru mirgošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki
Gados vecākiem pacientiem (≥65 gadu vecuma) ar lielāku varbūtību var rasties noteiktas blakusparādības, tai skaitā neitropēnija un febrila neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem
Ārstēšana ar Cabazitaxel Accord ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 3 x virs NAR; skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 1 līdz ≤ 1,5 x virs NAR vai AsAT līmeni > 1,5 x virs NAR) ir jāsamazina deva (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība
Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, jo tie var paaugstināt kabazitaksela koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgu CYP3A inhibitoru, jāapsver rūpīga toksiskās ietekmes kontrole un kabazitaksela devas samazināšana (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, jo tie var pazemināt kabazitaksela koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas
Šīs zāles satur 1185 mg alkohola (etilspirta) katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 395 mg/ml. Šo zāļu daudzums flakonā ir līdzvērtīgi 30 ml alus vai 12 ml vīna.
Alkohola daudzums zālēs visticamāk neizraisīs ietekmi uz pieaugušajiem un pusaudžiem, un ietekme uz bērniem visticamāk nebūs ievērojama.
Tas var ietekmēt jaunākus bērnus, piemēram, izraisīt miegainību. Alkohola daudzums zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

60 mg šo zāļu devas, ko ievada pieaugušajam, kura ķermeņa masa ir 70 kg, var izraisīt 17 mg/kg etilspirta iedarbību, kas var izraisīt alkohola koncentrācijas asinīs (blood alcohol concentration, BAC) palielināšanos par aptuveni 2,8 mg/100 ml. Salīdzināšanai, pieaugušajam, kas izdzer glāzi vīna vai 500 ml alus, BAC visticamāk ir 50 mg/100 ml.
Kontracepcijas
Vīriešiem ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc kabazitaksela terapijas pārtraukšanas jālieto kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro pētījumos pierādīts, ka kabazitaksela metabolisms notiek galvenokārt ar CYP3A palīdzību (80 - 90%) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP3A inhibitori
Spēcīga CYP3A inhibitora ketokonazola (400 mg vienu reizi dienā) atkārtota lietošana samazināja kabazitaksela klīrensu par 20%, kas atbilst AUC pieaugumam par 25%. Tādēļ jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu, indinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicīnu, vorikonazolu), jo var paaugstināties kabazitaksela koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vidēji spēcīga CYP3A inhibitora aprepitanta vienlaicīga lietošana neietekmēja kabazitaksela klīrensu.

CYP3A induktori
Spēcīga CYP3A induktora rifampīna (600 mg reizi dienā) atkārtota lietošana palielināja kabazitaksela klīrensu par 21%, kas atbilst AUC samazinājumam par 17%.
Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, ar fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampīnu, rifabutīnu, rifapentīnu, fenobarbitālu), jo var pazemināties kabazitaksela koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Bez tam pacientiem jāatturas arī no asinszāli saturošu līdzekļu lietošanas.

OATP1B1
Kabazitaksels *in vitro* inhibē organisko anjonu transporta proteīnu polipeptīdus OATP1B1. Mijiedarbības ar OATTP1B1 substrātiem (piemēram, statīniem, valsartānu vai repaglinīdu) risks ir iespējams, īpaši infūzijas laikā (1 stunda) un līdz 20 minūtēm pēc tās beigām. Pirms OATP1B1 substrātu ievadīšanas pirms infūzijas nepieciešams vismaz 12 stundu ilgs starplaiks, bet pēc infūzijas beigām nepieciešams vismaz trīs stundas ilgs starplaiks.

Vakcinācija
Dzīvu vai dzīvu novājinātu vakcīnu lietošana pacientiem, kuru imūnās sistēmas darbību nomākuši ķīmijterapijas līdzekļi, var izraisīt nopietnu vai letālu infekciju. Pacientiem, kuri saņem kabazitakselu, jāizvairās no vakcinācijas ar dzīvu novājinātu vakcīnu. Šādiem pacientiem drīkst ievadīt nogalinātas vai inaktivētas vakcīnas; taču atbildes reakcija pret šādām vakcīnām var būt samazināta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija
Kabazitaksela genotoksiskā riska dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu), vīriešiem ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc kabazitaksela terapijas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība
Informācijas par kabazitaksela lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot zāles mātītei toksiskās devās, novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu) un atklāts, ka kabazitaksels šķērso placentāro barjeru (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iedarbojoties uz grūtnieci, tāpat kā citi citotoksiskie līdzekļi, arī kabazitaksels var kaitēt auglim.
Kabazitaksela lietošana nav ieteicama sievietēm.

Barošana ar krūti
Pieejamā informācija par farmakokinētiskām īpašībām dzīvniekiem liecina, ka kabazitaksels un tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte
Pētījumos ar dzīvniekiem kabazitaksels ietekmēja žurku un suņu tēviņu reproduktīvo sistēmu, taču tam nebija funkcionālas ietekmes uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Taču, ievērojot taksānu grupas līdzekļu farmakoloģisko aktivitāti, to iespējamo genotoksisko iedarbību ar aneigēnisku mehānismu un dažu šīs grupas savienojumu ietekmi uz fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem, nevar izslēgt ietekmi uz vīriešu auglību cilvēkam.

Vīriešiem, kuri ārstēti ar kabazitakselu, pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kabazitaksels mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt nogurumu un reiboni. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, ja terapijas laikā viņiem rodas šādas blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Kabazitaksela drošums kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu tika vērtēts 3 randomizētos, atvērtos, kontrolētos pētījumos (TROPIC, PROSELICA un CARD), kuros piedalījās pavisam 1092 pacienti ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, kas tika ārstēti ar kabazitakselu pa 25 mg/m^2 vienu reizi ik pēc 3 nedēļām. Pacientu saņemto kabazitaksela kursu skaita mediāna bija 6-7 cikli.

Šo 3 klīnisko pētījumu apvienotā analīzē konstatēto nevēlamo blakusparādību sastopamība norādīta turpmāk tabulas veidā.
Visbiežāk sastopamās jebkādas smaguma pakāpes blakusparādības bija anēmija (99,0 %), leikopēnija (93,0 %), neitropēnija (87,9 %), trombocitopēnija (41,1 %), caureja (42,1 %), nogurums (25,0 %) un astēnija (15,4 %). Visbiežāk sastopamās ≥ 3. pakāpes blakusparādības, kas radās vismaz 5 % pacientu, bija neitropēnija (73,1 %), leikopēnija (59,5 %), anēmija (12,0 %), febrila neitropēnija (8,0 %) un caureja (4,7 %).

Visos 3 pētījumos kabazitakselu lietojošiem pacientiem bija līdzīga tādu blakusparādību sastopamība (18,3 % pētījumā TROPIC, 19,5 % pētījumā PROSELICA un 19,8 % pētījumā CARD), kuru dēļ tika pārtraukta terapija. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības (> 0,1 %), kuru dēļ tika pārtraukta kabazitaksela lietošana, bija hematūrija, nogurums un neitropēnija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
2. tabulā norādītas blakusparādības, grupējot tās pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Blakusparādību intensitātes pakāpe noteikta atbilstoši CTCAE 4.0 (≥3.pakāpe = P≥3). Biežums attiecas uz visu pakāpju blakusparādības rašanās biežumu un iedalīts grupās šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Blakusparādības un hematoloģiskie traucējumi, par kuriem ziņots kabazitaksela un prednizona vai prednizolona kombinētas terapijas laikā, , dati no apvienotās analīzes (n = 1092)

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Nevēlamā blakusparādība**	**Visas smaguma pakāpes n (%)**			**≥3. pakāpe n (%)**
		Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	
Infekcijas un infestācijas	Neitropēniska infekcija/sepse*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septisks šoks			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepse		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulīts			8 (0,7)	3 (0,3)
	Urīnceļu infekcija		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripa		22 (2,0)		0
	Cistīts		22 (2,0)		2 (0,2)
	Augšējo elpceļu infekcija		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Kandidoze		11 (1,0)		1 (<0,1)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija[a*]	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anēmija [a]	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leikopēnija[a]	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopēnija[a]	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febrila neitropēnija		87 (8,0)		87 (8,0)

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Nevēlamā blakusparādība**	**Visas smaguma pakāpes n (%)**			**≥3. pakāpe n (%)**
		Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība			7 (0,6)	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehidratācija		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglikēmija		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipokaliēmija			8 (0,7)	2 (0,2)
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs		45 (4,1)		0
	Trauksme		13 (1,2)		0
	Apjukums		12 (1,1)		2 (0,2)
Nervu sistēmas traucējumi	Disgeizija		64 (5,9)		0
	Garšas sajūtas traucējumi		56 (5,1)		0
	Perifēra neiropātija		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifēra sensora neiropātija		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineiropātija			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestēzija		46 (4,2)		0
	Hipoestēzija		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Reibonis		63 (5,8)		0
	Galvassāpes		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letarģija		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Išiass			9 (0,8)	1 (<0,1)
Acu bojājumi	Konjunktivīts		11 (1,0)		0
	Pastiprināta asarošana		22 (2,0)		0
Ausu un labirinta bojājumi	Troksnis ausīs			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		15 (1,4)
Sirds funkcijas traucējumi*	Priekškambaru mirgošana		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahikardija		11 (1,0)		1 (<0,1)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija		38 (3,5)		5 (0,5)
	Dziļo vēnu tromboze		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensija		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatiska hipotensija			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Karstuma viļņi		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Pietvīkums			9 (0,8)	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Elpas trūkums		97 (8,9)		9 (0,8)
	Klepus		79 (7,2)		0
	Sāpes mutes dobumā un rīklē		26 (2,.4)		1 (< 0,1)
	Pneimonija		26 (2.4)		16 (1,5)
	Plaušu embolija		30 (2,7)		23 (2,1)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	460 (42,1)			51 (4,7)
	Slikta dūša	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vemšana	207 (19,0)			14 (1,3)
	Aizcietējums	202 (18,5)			8 (0,7)
	Sāpes vēderā		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsija		53 (4,9)		0

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Nevēlamā blakusparādība**	**Visas smaguma pakāpes n (%)**			**≥3. pakāpe n (%)**
		Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	
	Sāpes vēdera augšdaļā		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroīdi		22 (2,0)		0
	Gastroezofageālā atviļņa slimība		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Asiņošana no taisnās zarnas		14 (1,3)		4 (0,4)
	Sausa mute		19 (1,7)		2 (0,2)
	Vēdera uzpūšanās		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatīts		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrīts			10 (0,9)	0
	Kolīts*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Kuņģa-zarnu trakta perforācija			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana			2 (0,2)	1 (<0,1)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija		80 (7,3)		0
	Sausa āda		23 (2,1)		0
	Eritēma			8 (0,7)	0
	Nagu bojājumi		18 (1,6)		0
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralģija		88 (8,1)		9 (0,8)
	Sāpes ekstremitātēs		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskuļu spazmas		51 (4,7)		0
	Mialģija		40 (3,7)		2 (0,2)
	Krūšu kurvja skeleta-muskuļu sāpes		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskuļu vājums		31 (2,8)		1 (0,2)
	Sāpes sānos		17 (1,6)		5 (0,5)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Akūta nieru mazspēja		21 (1,9)		14 (1,3)
	Nieru mazspēja			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dizūrija		52 (4,8)		0
	Nieru kolika		14 (1,.3)		2 (0,2)
	Hematūrija	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakiūrija		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefroze		25 (2,3)		13 (1,2)
	Urīna aizture		36 (3,3)		4 (0,4)
	Urīna nesaturēšana		22 (2,0)		0
	Urīnvadu nosprostojums			8 (0,7)	6 (0,5)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Sāpes iegurnī		20 (1.8)		5 (0.5)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks	333 (30.5)			42 (3.8)
	Astēnija	227 (20.8)			32 (2.9)
	Pireksija		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifēra tūska		96 (8,8)		2 (0,2)
	Gļotādas iekaisums		23 (2,1)		1 (<0,1)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visas smaguma pakāpes n (%)			≥3. pakāpe n (%)
		Ļoti bieži	Bieži	Retāk	
	Sāpes		36 (3,3)		7 (0,6)
	Sāpes krūtīs		11 (1,0)		2 (0,2)
	Tūska			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Drebuļi		12 (1,1)		0
	Vājums		21 (1,9)		0
Izmeklējumi	Samazināta ķermeņa masa		81 (7,4)		0
	Palielināts aspartāta aminotransferāzes līmenis		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Palielināts transamināžu līmenis			7 (0,6)	1 (<0,1)

[a] pamatojoties uz laboratoriskiem izmeklējumiem.
* skatīt detalizētu aprakstu tālāk.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Neitropēnija un ar to saistītie klīniskie notikumi
Pierādīts, ka G-KSF lietošana samazina neitropēnijas sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Pamatojoties uz laboratoriskiem datiem, ≥ 3. pakāpes neitropēnijas sastopamība atkarībā no G-KSF lietošanas mainījās diapazonā no 44,7 % līdz 76,7 %, un vismazākā sastopamība tika novērota profilaktiskas G-KSF lietošanas gadījumā. Līdzīgi arī ≥ 3. pakāpes neitropēnijas sastopamība svārstījās diapazonā no 3,2 % līdz 8,6%.
Neitropēnijas komplikācijas (tai skaitā febrila neitropēnija, neitropēniska infekcija/sepse un neitropēnisks kolīts), kuru rezultātā dažos gadījumos iestājās letāls iznākums, tika novērotas 4,0 % pacientu, kam tika lietota primāra G-KSF profilakse, un 12,8 % pacientu bez profilakses.

Sirds funkcijas traucējumi un aritmijas
Apvienotā analīzē sirds funkcijas traucējumi tika novēroti 5,5 % pacientu, un 1,1 % šo pacientu bija ≥ 3. pakāpes aritmija. Tahikardijas sastopamība, lietojot kabazitakselu, bija 1,0 %, un to vidū < 0,1 % gadījumu bija ≥ 3. pakāpes. Priekškambaru mirgošanas sastopamība bija 1,3 %. Sirds mazspēja tika novērota 2 pacientiem (0,2 %), un vienā gadījumā tās dēļ iestājās letāls iznākums. Letāla kambaru fibrilācija tika novērota 1 pacientam (0,3 %) un sirdsdarbības apstāšanās – 3 pacientiem (0,5 %). Pēc pētnieka domām neviens gadījums nebija saistīts ar kabazitaksela lietošanu.

Haematūrija
Apvienotā analīzē jebkādas pakāpes hematūrijas sastopamība, kabazitakselu lietojot 25 mg/m^2 devā, bija 18,8 % (skatīt 5.1. apakšpunktu). Citi iespējamie cēloņi, tādi kā, slimības progresēšana, instrumentu lietošana, infekcija vai antikoagulanta/NPL/acetilsalicilskābes lietošana, pēc dokumentēšanas tika atklāti pusē gadījumu.

Cita veida patoloģija laboratoriskos izmeklējumos
Apvienotā analīzē ≥ 3. pakāpes anēmijas, paaugstināta ASAT, ALAT un bilirubīna līmeņa sastopamība, pamatojoties uz laboratorisko izmeklējumu rezultātiem, bija attiecīgi 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % un 0,5 %.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Novērots kolīts (ieskaitot enterokolītu un neitropēnisku enterokolītu) un gastrīts. Ziņots arī par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, kuņģa-zarnu trakta perforāciju un ileusu (zarnu nosprostojumu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi
Ir ziņots par intersticiālas pneimonijas un/vai pneimonīta, arī intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, kas dažkārt bijuši letāli. Šādu gadījumu biežums nav zināms (to nevar noteikt pēc pieejamiem datiem, skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi
Retāk ziņots par cistītu, ieskaitot hemorāģisku cistītu, saistībā ar apstarošanas atcelšanas fenomenu.

Pediatriskā populācija
Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Citas īpašas pacientu grupas
Gados vecāki cilvēki
No 1092 pacientiem, kas priekšdziedzera vēža pētījumā saņēma terapiju ar kabazitakselu 25 mg/m^2 devā, 755 pacienti bija vecumā no 65 gadiem, tostarp 238 pacienti bija vecāki par 75 gadiem. Pacientiem no 65 gadu vecuma ar ≥ 5 % lielāku sastopamību nekā gados jaunākiem pacientiem tika novērotas šādas nehematoloģiskas blakusparādības: nogurums (attiecīgi 33,5 % un 23,7 %), astēnija (23,7 % un 14,2 %), aizcietējums (20,4 % un 14,2 %) un elpas trūkums (10,3 % un 5,6 %). Pacientiem no 65 gadu vecuma salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem par ≥ 5 % lielāka bija arī neitropēnijas (attiecīgi 90,9 % un 81,2 %) un trombocitopēnijas (48,8 % un 36,1 %) sastopamība. Lielākā atšķirība starp sastopamību abās vecuma grupās tika novērota attiecībā uz ≥ 3. pakāpes neitropēniju un febrilu neitropēniju (to sastopamība pacientiem vecumā no 65 gadiem bija attiecīgi par 14 % un 4 % lielāka nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kabazitaksela antidots nav zināms. Pārdozēšanas sagaidāmās komplikācijas būs pastiprinātas blakusparādības, piemēram, kaulu smadzeņu nomākums un kuņģa un zarnu trakta traucējumi. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāuzturas specializētā palātā un viņš rūpīgi jānovēro. Pēc pārdozēšanas atklāšanas pacientam pēc iespējas ātrāk ir jāsaņem G-KSF. Jāveic citi atbilstoši simptomātiski pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvēža līdzekļi, taksāni, ATĶ kods: L01CD04

Darbības mehānisms
Kabazitaksels ir pretvēža līdzeklis, kas darbojas, ietekmējot šūnas mikrocaurulīšu tīklu. Kabazitaksels piesaistās pie tubulīna un veicina tubulīna organizēšanos mikrocaurulītēs, vienlaicīgi nomācot to

dezorganizāciju. Šādi mikrocaurulītes tiek stabilizētas, tādēļ tiek nomākta šūnas darbība mitozē un starpfāzē.

Farmakodinamiskā iedarbība
Kabazitakselam pierādīta plaša spektra pretaudzēju aktivitāte pret progresējušiem cilvēka audzējiem, kas implantēti pelēm. Kabazitaksels ir aktīvs pret docetakselu jutīgos audzējos. Bez tam kabazitakselam pierādīta aktivitāte audzēju modeļos, kas bijuši nejutīgi pret ķīmijterapiju ar docetakselu.

Klīniskā efektivitāte un drošums
Kabazitaksela efektivitāte un drošums kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu vērtēts nejaušinātā, atklātā, starptautiskā, daudzcentru III fāzes pētījumā (EFC6193 pētījumā) pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, kuriem iepriekš veikta terapija ar docetakselu saturošu shēmu.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS). Sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas [PFS - *progression free survival* (kas noteikta kā laiks no nejaušinātas iedalīšanas grupās līdz audzēja progresēšanai, prostatas specifiskā antigēna (PSA) progresēšanai, sāpju progresēšanai vai jebkāda cēloņa izraisītai nāvei atkarībā no tā, kurš notikums radies pirmais], audzēja atbildes reakcijas novērtējums, pamatojoties uz atbildes reakcijas vērtējuma kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (RECIST – *response evaluation criteria in solid tumours*), PSA līmeņa progresēšana (kas noteikta kā PSA līmeņa paaugstināšanās pacientiem bez atbildes reakcijas un pacientiem ar atbildes reakciju attiecīgi par ≥25% un ≥50%), PSA atbildes reakcija (PSA līmeņa pazemināšanās serumā par vismaz 50%), sāpju progresēšana [vērtēta, izmantojot esošo sāpju intensitātes (*present pain intensity* – PPI) skalu no Makdžila-Melzaka (*McGill-Melzack*) aptaujas anketas un analgētisko līdzekļu skalu (AS)], kā arī sāpju atbildes reakcija (kas definēta kā vidējā PPI mazināšanās par vismaz 2 punktiem, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bez vienlaicīgas palielināšanās AS vai analgētisko līdzekļu patēriņa mazināšanās par ≥ 50%, salīdzinot ar vidējo AS pētījuma sākumā, bez vienlaicīgas sāpju pastiprināšanās).

Kopā 755 pacienti nejaušināti tika iedalīti, lai saņemtu kabazitakselu 25 mg/m^2 intravenozi ik pēc 3 nedēļām ne ilgāk par 10 cikliem kopā ar prednizonu vai prednizolonu 10 mg perorāli vienu reizi dienā (n=378) vai mitoksantronu 12 mg/m^2 intravenozi ik pēc 3 nedēļām ne ilgāk par 10 cikliem kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu 10 mg perorāli vienu reizi dienā (n=377).

Šajā pētījumā piedalījās par 18 gadiem vecāki pacienti ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, kas vai nu bija mērāms atbilstoši RECIST kritērijiem, vai arī nebija mērāms, bet kura gadījumā bija pieaugošs PSA līmenis vai radās jauni bojājumi, un funkcionālais stāvoklis pēc Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (ECOG) kritērijiem bija no 0 līdz 2. Pacientiem bija jāatbilst šādiem laboratoriskiem kritērijiem: neitrofilie leikocīti >1 500/mm^3, trombocīti >100 000/mm^3, hemoglobīna līmenis >10 g/dl, kreatinīna līmenis <1,5 x virs NAR, kopējā bilirubīna līmenis <1 x virs NAR, ASAT un ALAT līmenis <1,5 x virs NAR.

Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir sastrēguma sirds mazspēja vai pēdējo 6 mēnešu laikā bijis miokarda infarkts, kā arī pacienti ar nekontrolētu aritmiju, stenokardiju un/vai hipertensiju.

Abas terapijas grupas bija līdzsvarotas pēc demogrāfiskiem rādītājiem, tai skaitā vecuma, rases un ECOG funkcionālā stāvokļa (no 0 līdz 2). Kabazitaksela grupā vidējais vecums bija 68 gadi (intervāls 46-92 gadi), bet rasu sadalījums bija šāds: 83,9% baltās rases, 6,9% aziātu/Tuvo Austrumu iedzīvotāju, 5,3% melnādainu pacientu un 4% citu.

Ciklu skaita mediāna kabazitaksela grupā bija 6, bet mitoksantrona grupā – 4. Pētāmo terapiju (10 ciklus) pabeidza 29,4% un 13,5% pacientu attiecīgi kabazitaksela grupā un salīdzinājuma zāļu grupā.

Kopējā dzīvildze kabazitaksela grupā bija nozīmīgi lielāka nekā mitoksantrona grupā (attiecīgi 15,1 mēneši un 12,7 mēneši), un, salīdzinot ar mitoksantrona grupu, nāves risks mazinājās par 30% (skatīt 3. tabulu un 1. attēlu).

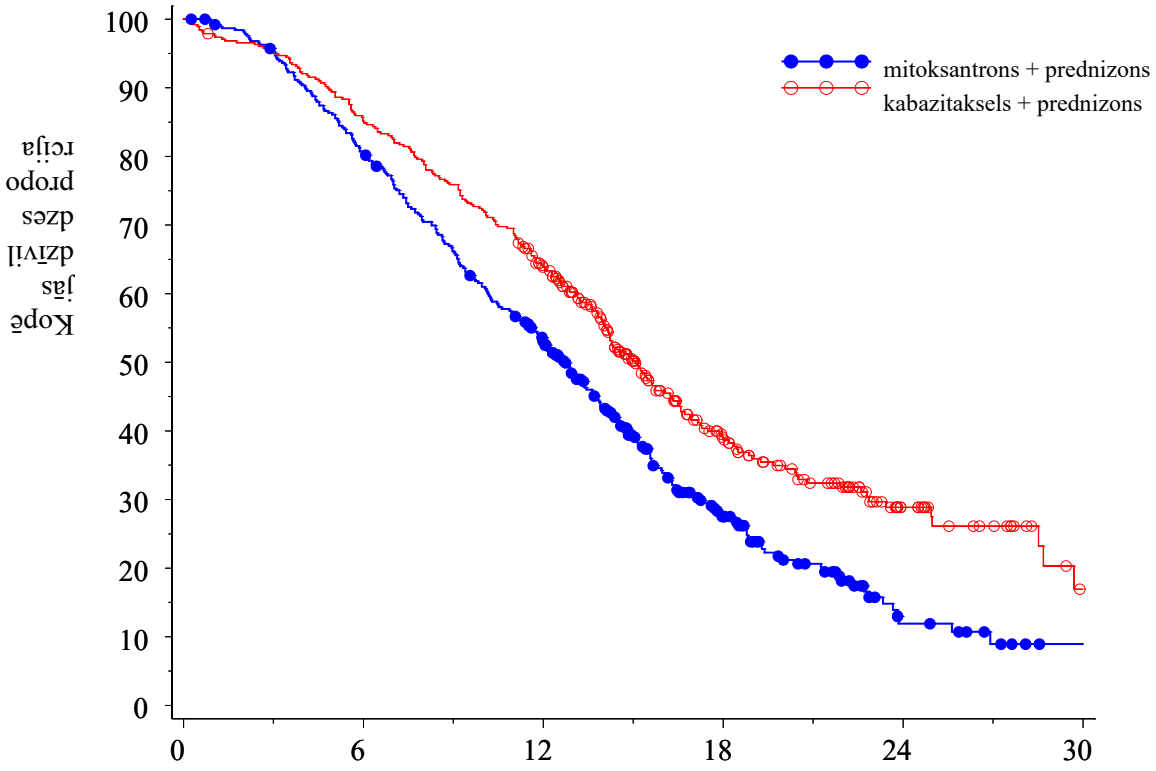
59 pacientu apakšgrupā pacienti iepriekš bija saņēmuši kumulatīvu docetaksela devu < 225 mg/m^2 (29 pacienti kabazitaksela grupā, 30 pacienti mitoksantrona grupā). Šajā pacientu grupā kopējā dzīvildze būtiski neatšķīrās (RA (95% TI) 0,96 (0,49 – 1,86)).

3. tabula. Kabazitaksela efektivitāte pacientiem ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi EFC6193 pētījumā

	kabazitaksels + prednizons n=378	**mitoksantrons + prednizons n=377**
Kopējā dzīvildze		
Mirušo pacientu skaits (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Riska attiecība (RA)[1] (95% TI)	0,70 (0,59-0,83)	
p vērtība	<0,0001	

[1]RA noteikta ar Cox modeli; riska attiecība, kas mazāka par 1, liecina par labu kabazitaksela lietošanai.

1. attēls. Kaplāna-Meijera (*Kaplan Meier*) kopējās dzīvildzes līknes (EFC6193)



Kabazitaksela grupā, salīdzinot ar mitoksantrona grupu, uzlabojās PFS: 2,8 (2,4 - 3,0) mēneši, salīdzinot ar 1,4 (1,4 - 1,7), RA (95%TI) 0,74 (0,64 - 0,86), p<0,0001.

Pacientiem kabazitaksela grupā bija nozīmīgi augstāks audzēja atbildes reakcijas rādītājs – 14,4% (95%TI: 9,6 - 19,3), salīdzinot ar 4,4% (95%TI: 1,6 - 7,2) pacientu mitoksantrona grupā, p=0,0005.

Kabazitaksela grupā bija arī labāki PSA sekundārie mērķa kritēriji. PSA progresēšanas laika mediāna pacientiem kabazitaksela grupā bija 6,4 mēneši (95%TI: 5,1 - 7,3), salīdzinot ar 3,1 mēnesi (95%TI: 2,2 - 4,4) mitoksantrona grupā, RA 0,75 mēneši (95%TI: 0,63 - 0,90), p=0,0010. PSA atbildes reakcija radās 39,2% pacientu kabazitaksela grupā (95%TI: 33,9 - 44,5), salīdzinot ar 17,8% pacientu mitoksantrona grupā (95% TI: 13,7 - 22,0), p=0,0002.

Pēc sāpju progresēšanas un sāpju atbildes reakcijas abas terapijas grupas statistiski neatšķīrās.

Vismaz līdzvērtību pierādošā, daudzcentru, daudznacionālā, randomizētā, atklātā III fāzes pētījumā (EFC11785 pētījumā) 1200 pacienti ar metastātisku pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, kas iepriekš ārstēti ar docetakselu saturošu shēmu, tika randomizēti, lai saņemtu vai nu 25 mg/m^2 (n=602), vai 20 mg/m^2 (n=598) kabazitaksela devu. Kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) bija primārais efektivitātes mērķa kritērijs.
Pētījuma galvenais mērķis tika sasniegts, pierādot, ka ar 20 mg/m^2 kabazitaksela iegūstamie rezultāti nav sliktāki par sasniegtiem ar 25 mg/m^2 devu (skat. 4. tabulu). Statistiski nozīmīgi lielākai daļai (p<0,001) pacientu bija PSA atbildreakcija 25 mg/m^2 lietotāju grupā (42,9%), salīdzinot ar 20 mg/m^2 grupu (29,5%). Statistiski nozīmīgi lielāks PSA progresēšanas risks tika novērots pacientiem no 20

mg/m^2 devas grupas attiecībā pret 25 mg/m^2 devas lietotājiem (RA 1,195; 95%TI: 1,025 līdz 1,393). Nebija statistiskas atšķirības citos sekundāros mērķa kritērijos (PFS, audzēja un sāpju atbildreakcija, audzēja un sāpju progresēšana un piecās FACT-P apakškategorijās).

4. tabula. Kopējā dzīvildze EFC11785 pētījumā kabazitaksela 25 mg/m^2 devas lietotāju grupā, salīdzinot ar 20 mg/m^2 kabazitaksela lietotāju grupu (ārstēšanai paredzēto analīze) – efektivitātes mērķa kritērijs

	CBZ20+PRED n=598	**CBZ25+PRED n=602**
Kopējā dzīvildze		
Nāves gadījumu skaits, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Dzīvildzes mediāna (95% TI) (mēneši)	13,4 (12,19 līdz 14,88)	14,5 (13,47 līdz 15,28)
Riska attiecība[a]		
pret CBZ25+PRED	1,024	-
vienpusēja 98,89% UCI	1,184	-
vienpusēja 95% LCI	0,922	-

CBZ20=kabazitaksela 20 mg/m^2, CBZ25=kabazitaksela 25 mg/m^2, PRED=prednizons/prednizolons
TI=ticamības intervāls, LCI=ticamības intervāla apakšējā robeža, UCI=ticamības intervāla augšējā robeža

a Riska attiecība vērtēta, lietojot Koksa proporcionālās riska regresijas modeli. Riska attiecība < 1 liecina par mazāku risku ar 20 mg/m^2 kabazitaksela attiecībā pret 25 mg/m^2.

25 mg/m^2 kabazitaksela drošuma īpašības, kas novērotas pētījumā EFC11785, bija kvalitatīvi un kvantitatīvi līdzīgas pētījumā EFC6193 novērotām. Pētījums EFC11785 liecināja par labākām 20 mg/m^2 kabazitaksela devas drošuma īpašībām.

5. tabula. Drošuma datu apkopojums kabazitaksela 25 mg/m^2 lietotāju grupu, salīdzinot ar kabazitaksela 20 mg/m^2 lietotāju grupu EFC11785 pētījumā

	CBZ20+PRED n=580	**CBZ25+PRED n=595**
Ciklu skaita mediāna/ ārstēšanas ilguma mediāna	6/ 18 nedēļas	7/ 21 nedēļas
Pacientu skaits, kam samazināja devu n (%)	No 20 līdz 15 mg/m^2: 58 (10,0%) No 15 līdz 12 mg/m^2: 9 (1,6%)	No 25 līdz 20 mg/m^2: 128 (21,5%) No 20 līdz 15 mg/m^2: 19 (3,2%) No 15 līdz 12 mg/m^2: 1 (0,2%)
Visu pakāpju blakusparādības[a] (%)		
Caureja	30,7	39,8
Slikta dūša	24,5	32,1
Nogurums	24,7	27,1
Hematūrija	14,1	20,8
Astēnija	15,3	19,7
Pavājināta ēstgriba	13,1	18,5
Vemšana	14,5	18,2
Aizcietējums	17,6	18,0
Muguras sāpes	11,0	13,9
Klīniska neitropēnija	3,1	10,9

Urīnceļu infekcija	6,9	10,8
Perifēra sensora neiropātija	6,6	10,6
Garšas sajūtas pārmaiņas	7,1	10,6
≥ 3. Pakāpes blakusparādības[b] (%)		
Klīniska neitropēnija	2,4	9,6
Febrila neitropēnija	2,1	9,2
Hematoloģiskas novirzes[c] (%)		
≥ 3. pakāpes neitropēnija	41,8	73,3
≥ 3. pakāpes anēmija	9,9	13,7
≥ 3. pakāpec trombocitopēnija	2,6	4,2

CBZ20=kabazitaksels 20 mg/m^2, CBZ25=kabazitaksels 25 mg/m^2, PRED=prednizons/prednizolons

a Visu pakāpju blakusparādības, kuru sastopamība ir lielāka nekā 10%

b ≥ 3. pakāpes blakusparādības, kuru sastopamība ir lielāka nekā 5%

c Balstoties uz laboratoriskiem raksturlielumiem

Prospektīvā, daudznacionālā, randomizētā, ar aktīvu terapiju kontrolētā un atklātā IV fāzes pētījumā (pētījums LPS14201/CARD) 255 pacienti ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi (mKRPV), kas iepriekš jebkādā secībā bija saņēmuši terapiju ar docetakselu saturošu ķīmijterapijas shēmu un antiandrogēnu terapiju (abirateronu vai enzalutamīdu, ar slimības progresēšanu 12 mēnešos pēc terapijas sākšanas), tika randomizēti iedalīti grupās vai nu kabazitaksela 25 mg/m^2 lietošanai ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu pa 10 mg dienā (n=129), vai arī antiandrogēnas terapijas lietošanai (abiraterons pa 1000 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu pa 5 mg divas reizes dienā vai enzalutamīds pa 160 mg vienu reizi dienā) (n=126). Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības radioloģiskas progresēšanas (*radiographic progression free-survival; rPFS*) atbilstoši Priekšdziedzera vēža darba grupas-2 (*Prostate Cancer Working Group-2*; *PCWG2*) kritērijiem. Sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze, dzīvildze bez slimības progresēšanas, PSA atbildreakcija un audzēja atbildreakcija.

Terapijas grupas pēc demogrāfiskajiem un slimības raksturlielumiem bija līdzsvarotas. Pētījuma sākumā kopējā vecuma mediāna bija 70 gadi, 95 % pacientu funkcionālais stāvoklis atbilstoši *ECOG* kritērijiem bija 0 vai 1 un vērtējuma mediāna Glīsona skalā bija 8. Sešdesmit viens procents (61 %) pacientu iepriekš pēc docetaksela terapijas bija saņēmuši terapiju ar antiandrogēnu līdzekli.

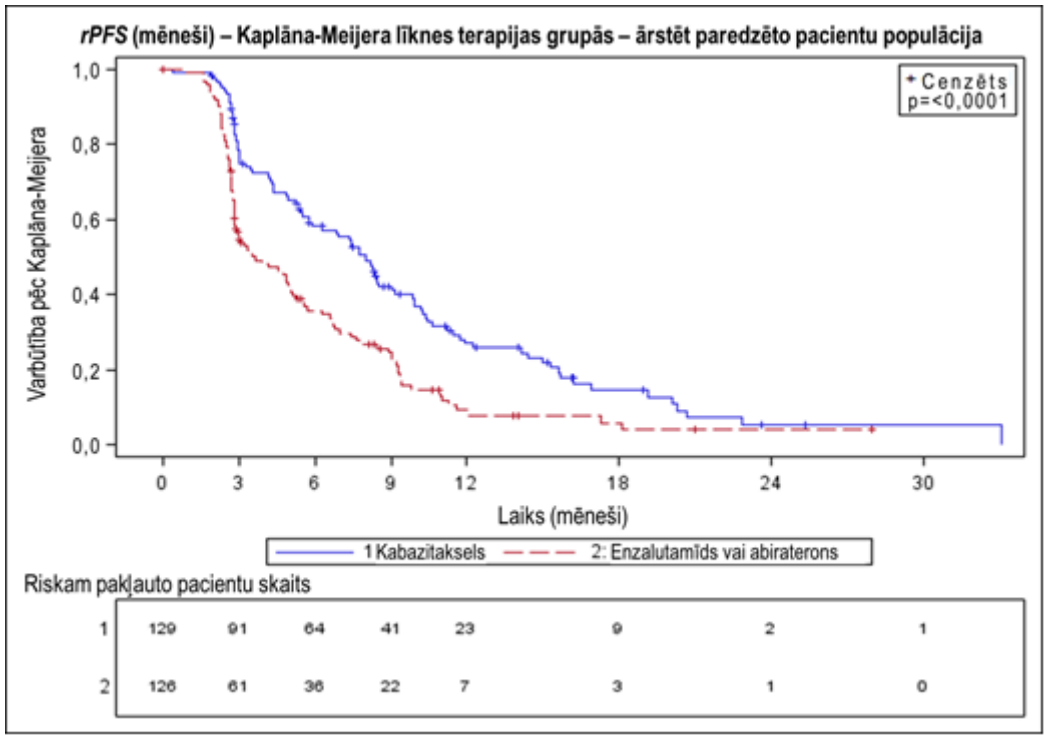
Pētījums sasniedza savu primāro mērķa kritēriju – kabazitaksela grupā *rPFS* bija nozīmīgi lielāka nekā antiandrogēnās terapijas grupā (attiecīgi 8,0 un 3,7 mēneši), un salīdzinājumā ar antiandrogēnās terapijas grupu slimības radioloģiskas progresēšanas risks bija par 46 % mazāks (skatīt 6. tabulu un 2. attēlu).

6. tabula. Kabazitaksela efektivitāte metastātiska, pret kastrāciju rezistenta priekšdziedzera vēža pacientu terapijas pētījumā CARD (ārstēt paredzēto pacientu populācijas analīze) – dzīvildze bez slimības radioloģiskas progresēšanas (*rPFS*)

	Kabazitaksels + prednizons/prednizolons + G-KSF n=129	Antiandrogēns: abiraterons + prednizons/prednizolons vai enzalutamīds n=126
Notikumu skaits datu ievākšanas beigu datumā (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
rPFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	8,0 (no 5,7 līdz 9,2)	3,7 (no 2,8 līdz 5,1)
Riska attiecība (*HR*) (95 % TI)	0,54 (no 0,40 līdz 0,73)	
p vērtība[1]	< 0,0001	

[1] Stratificēts log-rank tests, statistiskās nozīmības robežvērtība = 0,05.

2. attēls. Primārais mērķa kritērijs: radioloģiskās *PFS* Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) līkne (ārstēt paredzēto pacientu populācija)



Ar atzīmēm grafikā norādīti cenzēti dati.

Iepriekš ieplānotā apakšgrupu analīzē, pamatojoties uz stratifikācijas faktoriem randomizētās grupu iedalīšanas laikā, pacientiem, kuri antiandrogēno terapiju iepriekš bija saņēmuši pirms docetaksela, *rPFS* riska attiecība bija 0,61 (95 % TI: no 0,39 līdz 0,96), bet pacientiem, kuri antiandrogēno terapiju iepriekš bija saņēmuši pēc docetaksela, *rPFS* riska attiecība bija 0,48 (95 % TI: no 0,32 līdz 0,70).

Kabazitaksels bija statistiski pārāks par salīdzināmā terapijā izmantotajiem antiandrogēniem, vērtējot pēc visiem alfa aizsargātajiem galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem, to vidū pēc kopējās dzīvildzes (13,6 mēneši kabazitaksela grupā un 11,0 mēneši antiandrogēnās terapijas grupā, *HR* 0,64, 95 % TI: no 0,46 līdz 0,89; p=0,008), dzīvildzes bez slimības progresēšanas (4,4 mēneši kabazitaksela grupā un 2,7 mēneši antiadrogēnās terapijas grupā, *HR* 0,52; 95 % TI: no 0,40 līdz 0,68), apstiprinātas PSA līmeņa atbildes reakcijas īpatsvara (36,3 % kabazitaksela grupā un 14,3 % antiandrogēnas terapijas grupā, p=0,0003) un labākās audzēja atbildes reakcijas īpatsvara (36,5 % kabazitaksela grupā un 11,5 % antiadrogēnās terapijas grupā, p=0,004).

Pētījumā CARD novērotais kabazitaksela 25 mg/m^2 drošuma profils kopumā atbilda novērotajam pētījumos TROPIC un PROSELICA (skatīt 4.8. apakšpunktu). ≥ 3. pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība bija 53,2 % JEVTANA grupā un 46,0 % antiandrogēnās terapijas grupā. ≥ 3. pakāpes nopietnu nevēlamo blakusparādību sastopamība bija 31,7 % kabazitaksela grupā un 37,1 % antiandrogēnās terapijas grupā. To pacientu īpatsvars, kas nevēlamu blakusparādību dēļ pētāmo zāļu lietošanu pārtrauca pavisam, bija 19,8 % kabazitaksela grupā un 8,1 % antiandrogēnās terapijas grupā. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem nevēlamas reakcijas rezultātā iestājās nāve, kabazitaksela grupā bija 5,6 %, bet antiandrogēnās terapijas grupā – 10,5 %.

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt kabazitaksela pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās priekšdziedzera vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Kabazitakselu vērtēja nemaskētā, daudzcentru 1./2. fāzes pētījumā kopumā 39 pediatriskajiem pacientiem (vecumā no 4 līdz 18 gadiem pētījuma 1. fāzē un no 3 līdz 16 gadiem pētījuma 2. fāzē). Otrās fāzes daļā netika pierādīta kabazitaksela kā vienīgā līdzekļa efektivitāte pediatriskajā populācijā atkārtotas vai refraktāras difūzas iekšējās galvas smadzeņu tilta gliomas (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) vai augstas diferenciācijas pakāpes gliomas (*high grade glioma*, HGG) gadījumā, lietojot devu 30 mg/m².

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Populācijas farmakokinētiskā analīze tika veikta 170 pacientiem, tai skaitā pacientiem ar progresējošu norobežotu audzēju (n=69), metastātisku krūts vēzi (n=34) un metastātisku priekšdziedzera vēzi (n=67). Šie pacientiem saņēma kabazitakselu devā no 10 līdz 30 mg/m^2 vienu reizi nedēļā vai reizi 3 nedēļās.

Uzsūkšanās
Pēc stundu ilgas intravenozas kabazitaksela 25 mg/m^2 devas ievadīšanas pacientiem ar metastātisku priekšdziedzera vēzi (n=67) C_{max} bija 226 ng/ml (variācijas koeficients (VK): 107%) un to sasniedza 1 stundu ilgās infūzijas beigās (T_{max}). Vidējais AUC bija 991 ng.h/ml (VK: 34%).
Pacientiem ar progresējušiem norobežotiem audzējiem (n=126), lietojot zāles devā no 10 līdz 30 mg/m^2, netika novērota būtiska novirze no proporcionalitātes devai.

Izkliede
Līdzsvara stāvoklī izkliedes tilpums (V_{ss}) bija 4870 l (2640 l/m^2 pacientam ar vidējo ĶVL 1,84 m^2). *In vitro* kabazitaksela saistīšanās ar cilvēka seruma proteīniem bija 89 - 92%, un tā nebija piesātināma līdz koncentrācijai 50 000 ng/ml, kas atbilst maksimālajai klīniskos pētījumos novērotai koncentrācijai. Kabazitaksels saistās galvenokārt ar cilvēka seruma albumīnu (82,0%) un lipoproteīniem (87,9% ABLP, 69,8% ZBLP un 55,8% ĻZBLP). *In vitro* koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā cilvēka asinīs mainījās no 0,90 līdz 0,99, un tas liecina, ka kabazitaksels asinīs un plazmā izkliedējas vienādā pakāpē.

Biotransformācija
Kabazitaksels tiek intensīvi metabolizēts aknās (>95%), kur to veic galvenokārt CYP3A izoenzīms (80 - 90%). Kabazitaksels ir galvenais asinsritē esošais savienojums cilvēka plazmā. Plazmā atklāti septiņi metabolīti (tai skaitā 3 aktīvi metabolīti, kas rodas O-demetilēšanas rezultātā), un galvenais metabolīts nodrošina 5% sākotnējā savienojuma kopējās iedarbības. Aptuveni 20 kabazitaksela metabolītu tiek izvadīti ar cilvēka urīnu un fēcēm.

Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, zālēm, kas galvenokārt ir CYP3A substrāti, klīniski nozīmīgās kabazitaksela koncentrācijās iespējams tā ierosināts potenciāls šo zāļu inhibīcijas risks. Tomēr klīniskā pētījumā novērots, ka kabazitaksels (ievadot 25 mg/m^2 vienu stundu ilgas vienreizējas infūzijas veidā) neizraisa CYP3A marķiersubstrāta midazolāma koncentrācijas plazmā izmaiņas. Tādēļ nav

paredzams, ka CYP3A substrātu un kabazitaksela vienlaicīgai lietošanai terapeitiskās devās pacientiem varētu būt kāda klīniska ietekme.
Zālēm, kas ir citu CYP enzīmu (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 un 2D6) substrāti, potenciāla inhibīcijas riska nav, kā arī nav kabazitaksela ierosinātas inducēšanas potenciālā riska zālēm, kas ir CYP1A, CYP2C9 un CYP3A substrāti. *In vitro* kabazitaksels nenomāca varfarīna galveno biotransformācijas reakciju ķēdi par 7-hidroksivarfarīnu, kuru nodrošina CYP2C9. Tādēļ *in vivo* nav sagaidāma farmakokinētiska kabazitaksela mijiedarbība ar varfarīnu.
Kabazitaksels *in vitro* neinhibēja proteīnus, kas saistīti ar rezistenci pret vairākām zālēm (*MRP* proteīnus): MRP1, MRP2 vai organisko katjonu transporta sistēmu (OCT1). Koncentrācijā, kas vismaz 15 reizes lielāka par to, kas novērota klīniskajā praksē, kabazitaksels inhibēja P glikoproteīna (PgP) transportu (digoksīna un vinblastīna gadījumā), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP) transportu (metotreksāta gadījumā) un organisko anjonu transporta polipeptīda OATTP1B3 (CCK8) transportu, turpretim koncentrācijā, kas tikai piecas reizes lielāka par to, kas novērota klīniskajā praksē, tas inhibēja OATP1B1 transportu (estradiola-17β -glikuronīda gadījumā). Tādēļ mijiedarbības risks ar MRP, OCT1, PgP, BCRP un OATP1B3 substrātiem *in vivo,* lietojot 25 mg/m^2 devu, ir maz ticams. Mijiedarbības ar OATTP1B1 substrātiem (piemēram, statīniem, valsartānu vai repaglinīdu) risks ir iespējams, īpaši infūzijas laikā (1 stunda) un līdz 20 minūtēm pēc tās beigām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija
Pēc 1 stundu ilgas [^{14}C]-kabazitaksela intravenozas infūzijas pacientiem 25 mg/m^2 devā aptuveni 80% ievadītās devas tika izvadīti 2 nedēļu laikā. Kabazitaksels tiek izvadīts galvenokārt ar fēcēm vairāku metabolītu veidā (76% devas); savukārt kabazitaksela un tā metabolītu veidā caur nierēm tiek izvadīti mazāk nekā 4% devas (2,3% neizmainītu zāļu veidā ar urīnu).

Kabazitakselam ir liels plazmas klīrenss 48,5 l/h (26,4 l/m^2 pacientam ar vidējo ĶVL 1,84 m^2) un ilgs terminālais eliminācijas pusperiods – 95 stundas.

Īpašas pacientu grupas
Gados vecāki pacienti
Populācijas farmakokinētikas analīzē 70 pacientiem pēc 65 gadu vecuma (57 pacienti vecuma grupā no 65 līdz 75 gadiem un 13 pacienti vecāki par 75 gadiem) nenovēroja vecuma ietekmi uz kabazitaksela farmakokinētiku.

Pediatriskie pacienti
Kabazitaksela drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta.

Aknu darbības traucējumi
Kabazitaksela eliminācija galvenokārt notiek pēc metabolisma aknās.
Īpašā pētījumā 43 vēža pacientiem ar aknu darbības traucējumiem novēroja, ka viegli aknu darbības traucējumi (kopējā bilirubīna līmenis no > 1 līdz ≤ 1,5 x virs NAR vai AsAT līmenis > 1,5 x virs NAR) vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (kopējā bilirubīna līmenis no > 1,5 līdz ≤ 3,0 x virs NAR) neietekmē kabazitaksela farmakokinētiku. Kabazitaksela maksimālā panesamā deva (MPD) bija attiecīgi 20 mg/m^2 un 15 mg/m^2.
Trijiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 3,0 x virs NAR) salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija viegli aknu darbības traucējumi, novēroja kabazitaksela klīrensa ātruma samazināšanos par 39%, un tas norāda, ka smagi aknu darbības traucējumi zināmā mērā ietekmē kabazitaksela farmakokinētiku. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kabazitaksela MPD nav noteikta.
Pamatojoties uz datiem par drošumu un panesamību, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ir jāsamazina kabazitaksela deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kabazitaksels ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Kabazitaksels tiek izvadīts caur nierēm minimālā daudzumā (2,3% devas). Populācijas farmakokinētiskā analīze 170 pacientiem, tai skaitā 14 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss robežās no 30 līdz 50 ml/min) un 59 pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss robežās no 50 līdz 80 ml/min) liecināja, ka viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nebija nozīmīgas ietekmes uz kabazitaksela farmakokinētiku. Tas ir apstiprināts īpašā salīdzinošā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar norobežotu vēzi un normālu nieru darbību (astoņiem pacientiem), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (astoņiem pacientiem) un smagiem nieru darbības traucējumiem (deviņiem pacientiem). Visiem šiem pacientiem vairākos ciklos vienas intravenozas infūzijas veidā tika ievadīts līdz 25 mg/m^2 kabazitaksela.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas klīniskos pētījumos netika novērotas, bet suņiem radās pēc vienas devas ievadīšanas, kā arī ievadīšanas vienu reizi 5 dienās un vienu reizi nedēļā, nodrošinot iedarbības līmeni, kas bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni, un ir iespējami saistītas ar klīnisko lietošanu, bija arteriolāra/periarteriolāra nekroze aknās, žults izvadkanāla hiperplāzija un/vai hepatocelulāra nekroze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Blakusparādības, kas klīniskos pētījumos netika novērotas, bet žurkām radās atkārtotas devas toksicitātes pētījumos tāda iedarbības līmeņa gadījumā, kas bija augstāks par klīniskās iedarbības līmeni, un ir iespējami saistītas ar klīnisko lietošanu, bija acu slimības, kam raksturīga subkapsulāra lēcas šķiedru tūska/deģenerācija. Šī ietekme pēc 8 nedēļām bija daļēji atgriezeniska.

Kabazitaksela kancerogenitātes pētījumi nav veikti.
Kabazitaksels neierosināja mutāciju rašanos baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā. *In vitro* cilvēka limfocītos tas nebija klastogēns (neierosināja strukturālas hromosomu aberācijas, bet palielināja poliploīdo šūnu skaitu), bet *in vivo* testā ar žurkām tas ierosināja kodoliņu skaita palielināšanos. Šāda veida genotoksiska iedarbība (ar aneigēnisku mehānismu) atbilst savienojuma farmakoloģiskajai aktivitātei (tubulīna depolimerizācijas nomākšana).

Kabazitaksels neietekmēja ārstēto žurku tēviņu pārošanās uzvedību vai fertilitāti. Taču atkārtotas devas toksicitātes pētījumos žurkām novēroja sēklas pūslīšu deģenerāciju un sēklvada atrofiju sēkliniekos, savukārt suņiem novēroja sēklinieku deģenerāciju (minimāla atsevišķu epitēlija šūnu nekroze sēklinieka piedēklī). Zāļu iedarbība dzīvniekiem bija tāda pati vai mazāka par iedarbību, kāda bijusi cilvēkiem, kuri saņēma klīniski nozīmīgas kabazitaksela devas.

Žurku mātītēm, kurām kabazitakselu ievadīja intravenozi vienu reizi dienā no grūsnības 6. līdz 17. dienai, tas ierosināja embriofetālu toksicitāti, kas bija saistīta ar toksisku ietekmi uz mātīti un izpaudās ar augļa bojāeju un samazinātu vidējo augļa svaru kopā ar aizkavētu skeleta pārkaulošanos. Iedarbība dzīvniekiem bija mazāka nekā iedarbība, kāda novērota cilvēkiem, kuri saņēma klīniski nozīmīgas kabazitaksela devas. Žurkām kabazitaksels šķērsoja placentāro barjeru.

Žurkām kabazitaksels un tā metabolīti ekskretējās mātes pienā daudzumā līdz 1,5% no ievadītās devas 24 stundu laikā.

<u>Vides riska novērtējums</u>
Vides riska novērtējuma pētījumu rezultāti liecināja, ka kabazitaksela lietošana neizraisīs nozīmīgu risku ūdens videi (skatīt 6.6. apakšpunktu par neizlietoto zāļu iznīcināšanu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80
Citronskābe
Bezūdens etilspirts

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās). Infūziju šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai nedrīkst izmantot PVH infūziju maisus vai poliuretāna infūziju sistēmas.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
3 gadi.

Pēc atvēršanas
Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un to ir jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc iepakojuma atvēršanas ir lietotāja atbildība.

Pēc galīgās atšķaidīšanas infūzijas maisā/pudelē
Infūziju šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pierādīta 8 stundas ilgi istabas temperatūrā (15°C - 30°C) (tai skaitā 1 stundu ilgā infūzija) un 48 stundas ledusskapī (tai skaitā 1 stundu ilgā infūzija). No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc šķīduma sagatavošanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 - 8 ºC temperatūrā, ja vien šķīduma sagatavošana nav notikusi kontrolētā un validētā aseptiskā vidē.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

3 ml koncentrāta 6 ml dzidra cilindrveida stikla (I klases) flakonā, kas noslēgts ar 20 mm pelēku silikonizētu gumijas aizbāzni (I tipa) un teflona plēvi uz spraudņa virsmas, un aizvākots ar alumīnija vāciņu, kam pāri ir noņemams violetas krāsas plastmasas vāciņš.

Katrā kastītē ir viens flakons vienreizējai lietošanai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kabazitakselu drīkst sagatavot un ievadīt tikai darbinieki, kas apmācīti citotoksisko līdzekļu lietošanā. Grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm. Tāpat kā visu citu pretvēža līdzekļu gadījumā, arī rīkojoties ar kabazitaksela šķīdumiem un sagatavojot tos lietošanai, jāievēro piesardzība un jāizmanto piesārņojumu norobežojošas ierīces, personiskie aizsarglīdzekļi (piemēram, cimdi) un sagatavošanas procedūras. Ja, rīkojoties ar kabazitakselu, tas kādā brīdī nonāk saskarē ar ādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja līdzeklis saskāries ar gļotādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

NELIETOT šīs zāles kopā ar citām kabazitakselu saturošām zālēm ar atšķirīgu kabazitaksela koncentrāciju. Cabazitaxel Accord satur 20 mg/ml kabazitaksela (vismaz 3 ml ievadāmā tilpuma). Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un to ir jāizlieto nekavējoties. Izmetiet neizlietoto šķīdumu.
Lai ievadītu noteikto devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens Cabazitaxel Accord flakons.

Sagatavojot infūziju šķīdumu, jāveic atšķaidīšanas process, ievērojot aseptiskas procedūras.

Infūziju šķīduma sagatavošana

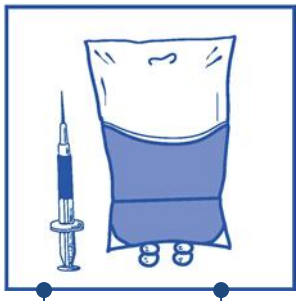
1. darbība

Aseptiski atvelciet nepieciešamo Cabazitaxel Accord (kas satur 20 mg/ml kabazitaksela) tilpumu ar graduētu šļirci, kurai piestiprināta adata. Piemēram, 45 mg kabazitaksela devai nepieciešami 2,25 ml Cabazitaxel Accord.

Koncentrāta 20 mg/ml

2. darbība

Injicējiet sterilā, PVH nesaturošā konteinerā ar 5% glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Infūzijas šķīduma koncentrācijai jābūt no 0,10 mg/ml līdz 0,26 mg/ml.



Nepieciešamais koncentrāta daudzums

5% glikozes šķīdums vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums infūzijām

3. darbība

Noņemiet šļirci un manuāli šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisiet tā saturu.. Infūzijas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. darbība

Tāpat kā visu parenterāli ievadāmu zāļu gadījumā, sagatavotais infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Tā kā infūzijas šķīdums ir pārsātināts, tajā laika gaitā var rasties kristāli. Tādā gadījumā šķīdumu nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.

Šķīdums infūzijām jāizmanto nekavējoties. Taču noteiktos apstākļos, kas norādīti 6.3. apakšpunktā, uzglabāšanas laiks pēc infūziju šķīduma sagatavošanas var būt ilgāks.

Ievadīšanas laikā ieteicams izmantot infūziju sistēmas filtru ar nominālo poru izmēru 0,22 mikrometri (sauc arī par 0,2 mikrometru izmēru).

Sagatavojot kabazitakselu lietošanai un to ievadot, neizmantojiet PVH infūzijas maisus/pudeles vai poliuretāna infūzijas sistēmas.

Kabazitakselu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1448/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 28. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 6. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
cabazitaxelum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 20 mg kabazitaksela.
Viens 3 ml flakons satur 60 mg kabazitaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur
Polisorbātu 80
Citronskābi
Etilspirtu

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
60 mg/3 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS LĪDZEKLIS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Informāciju par atšķaidīta šķīduma uzglabāšanas laiku skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1448/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETE uz FLAKONA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml sterils koncentrāts
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 mg/3 ml

6. CITA

CITOTOKSISKS LĪDZEKLIS

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
cabazitaxelum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cabazitaxel Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cabazitaxel Accord lietošanas
3. Kā lietot Cabazitaxel Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cabazitaxel Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cabazitaxel Accord un kādam nolūkam to lieto

Jūsu zāļu nosaukums ir Cabazitaxel Accord. To starptautiskais nosaukums ir kabazitaksels. Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par "taksāniem" un ko izmanto vēža ārstēšanai.

Cabazitaxel Accord lieto, lai ārstētu pieaugušos ar priekšdziedzera vēzi, kas progresējis pēc cita veida ķīmijterapijas lietošanas. Tas darbojas, apstādinot šūnu augšanu un dalīšanos.

Jūsu terapijas sastāvdaļa būs arī iekšķīga kortikosteroīdu zāļu (prednizona vai prednizolona) lietošana katru dienu. Sīkāku informāciju par šīm zālēm jautājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Cabazitaxel Accord lietošanas

Nelietojiet Cabazitaxel Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret kabazitakselu, citiem taksāniem, polisorbātu 80 vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu leikocītu skaits ir pārāk mazs (neitrofilo leikocītu skaits ir mazāks par vai vienāds ar $1500/mm^3$);
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums nesen ievadīta vai drīzumā tiks ievadīta vakcīna pret dzelteno drudzi.

Ja kāds no iepriekš minētiem faktiem attiecas uz Jums, Cabazitaxel Accord nedrīkst ievadīt. Ja neesat pārliecināts, pirms Cabazitaxel Accord ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms katras Cabazitaxel Accord ievadīšanas reizes Jums tiks veiktas asins analīzes, lai pārliecinātos, ka asins šūnu skaits ir pietiekams, kā arī aknu un nieru darbība ir pietiekami laba, lai varētu lietot Cabazitaxel Accord.

Nekavējoties informējiet ārstu šādos gadījumos:
- ja Jums ir drudzis. Cabazitaxel Accord lietošanas laikā ir lielāka iespēja, ka Jums būs samazināts leikocītu skaits. Ārsts kontrolēs Jūsu asins analīžu rezultātus un vispārējo stāvokli, lai noskaidrotu, vai Jums nav infekcijas pazīmju. Pietiekama asins šūnu skaita uzturēšanai viņš

var nozīmēt Jums citas zāles. Ja leikocītu skaits ir mazs, var rasties dzīvībai bīstama infekcija. Pirmā infekcijas izpausme var būt drudzis, tādēļ tad, ja Jums rodas drudzis, nekavējoties paziņojiet par to ārstam;
ja Jums jebkad ir bijusi alerģija. Cabazitaxel Accord terapijas laikā var rasties nopietnas alerģiskas reakcijas;

- ja Jums ir smaga vai ilgstoša caureja, slikta dūša (šķebināšana) vai vemšana. Visas šīs parādības var izraisīt smagu organisma atūdeņošanos. Iespējams, kā ārstam būs jānozīmē Jums terapija;
- ja Jums ir tirpšanas, durstīšanas, dedzināšanas sajūta vai pazemināta jutība plaukstās vai pēdās;
- ja Jums ir jebkāda zarnu asiņošana vai izkārnījumu krāsas izmaiņas, vai sāpes vēderā. Ja asiņošana vai sāpes ir stipras, ārsts pārtrauks Jūsu ārstēšanu ar Cabazitaxel Accord, jo Cabazitaxel Accord var paaugstināt asiņošanas vai zarnas sienas plīsuma risku;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums rodas ādas un acu baltumu dzelte, tumšāks urīns, izteikta slikta dūša vai vemšana, jo tās ir pazīmes un simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem;
- ja Jums nozīmīgi palielinās vai samazinās dienā izdalītā urīna tilpums;
- ja Jums urīnā ir asinis.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nekavējoties paziņojiet par to ārstam. Ārsts var samazināt Jūsu Cabazitaxel Accord devu vai pārtraukt tā lietošanu.

Citas zāles un Cabazitaxel Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes. Tas nepieciešams, jo citas zāles var ietekmēt Cabazitaxel Accord darbību vai Cabazitaxel Accord var ietekmēt citu zāļu darbību. Šādas zāles ir:
- ketokonazols, rifampicīns (infekciju ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls vai fenitoīns (krampju ārstēšanai);
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparāti (ārstniecības augu preparāti depresijas un citu stāvokļu ārstēšanai);
- statīni (piemēram, simvastatīns, lovastatīns, atorvastatīns, rosuvastatīns vai pravastatīns; holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- valsartāns (hipertensijas ārstēšanai);
- repaglinīds (diabēta ārstēšanai).

Cabazitaxel Accord terapijas laikā pirms vakcīnu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Cabazitaxel Accord nav indicēts lietošanai sievietēm.

Dzimumattiecību laikā izmantojiet prezervatīvu, ja Jūsu partnerei ir vai ir iespējama grūtniecība. Cabazitaxel Accord var būt Jūsu spermā un ietekmēt augli. Jums ieteicams nekļūt par tēvu terapijas laikā un līdz 4 mēnešus pēc terapijas beigām, kā arī konsultēties par spermas saglabāšanu pirms terapijas, jo Cabazitaxel Accord var ietekmēt vīriešu auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var rasties nogurums vai reibonis. Ja šādas parādības rodas, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet darbarīkus un neapkalpojiet mehānismus, līdz Jums nav kļuvis labāk.

Cabazitaxel Accord satur etilspirtu (alkoholu)

Šīs zāles satur 1185 mg alkohola (etilspirta) katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 395 mg/ml. Šo zāļu daudzums flakonā ir līdzvērtīgi 30 ml alus vai 12 ml vīna.
Alkohola daudzums zālēs visticamāk neizraisīs ietekmi uz pieaugušajiem un pusaudžiem, un ietekme uz bērniem visticamāk nebūs ievērojama.

Tas var ietekmēt jaunākus bērnus, piemēram, izraisīt miegainību. Alkohola daudzums zālēs var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat citas zāles.
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
Ja Jums ir atkarība no alkohola, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot Cabazitaxel Accord

Norādījumi par lietošanu

Lai mazinātu alerģisku reakciju risku, pirms Cabazitaxel Accord ievadīšanas Jums nozīmēs pretalerģijas zāles.

- Cabazitaxel Accord Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.
- Pirms ievadīšanas Cabazitaxel Accord jāsagatavo lietošanai (jāatšķaida). Šajā lietošanas instrukcijā ārstiem, medicīnas māsām un farmaceitiem sniegta praktiska informācija par rīkošanos ar Cabazitaxel Accord un tā ievadīšanu.
- Cabazitaxel Accord ievadīs ar pilienu infūziju Jūsu vēnā (intravenoza ievadīšana) slimnīcā, un infūzijas ilgums būs aptuveni viena stunda.
- Terapijas laikā Jums katru dienu būs iekšķīgi jālieto arī kortikosteroīdu līdzeklis (prednizons vai prednizolons).

Cik daudz un cik bieži jāveic Cabazitaxel Accord infūzija

- Parastā deva atkarīga no Jūsu ķermeņa virsmas laukuma. Ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m^2) un izlems, kāda deva Jums nepieciešama.
- Parasti infūziju Jums ievadīs vienu reizi ik pēc 3 nedēļām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts ar Jums pārrunās to un izskaidros Jūsu terapijas iespējamo risku un sniegto ieguvumu.

Nekavējoties apmeklējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām:

- drudzis (paaugstināta temperatūra). Tas rodas bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

- smags ķermeņa šķidruma zudums (dehidratācija). Tas rodas bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem). Tas var rasties, ja Jums ir smaga vai ilgstoša caureja, drudzis vai vemšana.

- stipras vai nepārejošas sāpes vēderā. Tās var rasties, ja Jums ir kuņģa, barības vada vai zarnu plīsums (kuņģa-zarnu trakta perforācija). Tas var izraisīt nāvi.

Ja kāds no augstāk minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- samazināts eritrocītu (anēmija) vai leikocītu (kas svarīgi infekcijas novēršanā) skaits,
- samazināts trombocītu skaits (kā rezultātā paaugstinās asiņošanas risks),
- ēstgribas zudums (anoreksija),

- gremošanas traucējumi, tai skaitā slikta dūša (šķebināšana), vemšana, caureja vai aizcietējums,
- muguras sāpes,
- asinis urīnā,
- noguruma sajūta, vājums vai enerģijas trūkums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- garšas izmaiņas,
- elpas trūkums,
- klepus,
- sāpes vēderā,
- īslaicīga matu izkrišana (vairumā gadījumu būtu jāatjaunojas normālai matu augšanai),
- locītavu sāpes,
- urīnceļu infekcija,
- ar drudzi un infekciju saistīts leikocītu trūkums,
- tirpšana, durstīšanas sajūta, dedzināšana vai pazemināta jutība plaukstās un pēdās,
- reibonis,
- galvassāpes,
- pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens,
- nepatīkama sajūta kuņģī, dedzināšana aiz krūšu kaula vai atraugas,
- sāpes vēderā,
- hemoroīdi,
- muskuļu spazmas,
- sāpīga vai bieža urinēšana,
- urīna nesaturēšana,
- nieru slimība vai darbības traucējumi,
- čūla mutes dobumā vai uz lūpām,
- infekcija vai infekcijas risks,
- paaugstināts cukura līmenis asinīs,
- bezmiegs,
- apjukums,
- trauksme,
- patoloģiskas sajūtas vai jušanas zudums plaukstās un pēdās,
- līdzsvara traucējumi,
- paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība,
- trombs kājā vai plaušā,
- sajūta, ka āda ir pietvīkusi,
- sāpes mutes dobumā vai rīklē,
- asiņošana no taisnās zarnas,
-
- nepatīkama sajūta muskuļos, muskuļu smelgšana, vājums vai sāpes,
- potīšu vai kāju pietūkšana,
- drebuļi,
- nagu bojājumi (nagu krāsas izmaiņas; nagi var atdalīties no gultnes).

Retāk (var rasties ne vairāk 1 no 100 cilvēkiem):
- pazemināts kālija līmenis asinīs,
- džinkstēšana ausīs,
- sajūta, ka āda ir karsta,
- ādas apsārtums,
- urīnpūšļa iekaisums, kas var rasties, ja Jūsu urīnpūslis bijis pakļauts staru terapijai (cistīts starojuma atsitiena fenomena dēļ).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- intersticiāla plaušu slimība (plaušu iekaisums, kas izraisa klepu un elpošanas traucējumus).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cabazitaxel Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakonu etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atvēršanas
Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un to ir jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc iepakojuma atvēršanas ir lietotāja atbildība.

Pēc galīgās atšķaidīšanas infūzijas maisā/pudelē
Infūziju šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pierādīta 8 stundas ilgi istabas temperatūrā (15°C - 30°C) (tai skaitā 1 stundu ilgā infūzija) un 48 stundas ledusskapī (tai skaitā 1 stundu ilgā infūzija). No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc šķīduma sagatavošanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 - 8 ºC temperatūrā, ja vien šķīduma sagatavošana nav notikusi kontrolētā un validētā aseptiskā vidē.

Likvidēšana
Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cabazitaxel Accord satur
Aktīvā viela ir kabazitaksels. Viens ml koncentrāta satur 20 mg kabazitaksela. Katrs flakons ar 3 ml - koncentrāta satur 60 mg kabazitaksela.

Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, citronskābe, bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktā “Cabazitaxel Accord satur etilspirtu (alkoholu)).

Cabazitaxel Accord ārējais izskats un iepakojums
Cabazitaxel Accord ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Koncentrāts ir dzidrs bezkrāsains līdz bāli dzeltens vai brūngandzeltens šķīdums.
Tas tiek piegādāts vienreiz lietojama flakona veidā ar 3 ml koncentrāta 6 ml caurspīdīga stikla flakonā.

Iepakojuma lielums:
Katrā kastītē ir viens flakons vienreizējai lietošanai.

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

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

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

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

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

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {06/2024}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www,ema.europa.eu/.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

PRAKTISKA INFORMĀCIJA MEDICĪNAS VAI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM PAR CABAZITAXEL ACCORD 20 MG/ML KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI SAGATAVOŠANU, LIETOŠANU UN RĪKOŠANOS AR TO

Šī informācija papildina lietošanas instrukcijas 3. un 5. punktu.
Ir svarīgi, lai pirms infūziju šķīduma sagatavošanas lietošanai Jūs izlasītu visu procedūras aprakstu.

Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā (sajaukt) ar citām zālēm, izņemot atšķaidījumu sagatavošanai izmantotos infūziju šķīdumus.

Uzglabāšanas laiks un īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai iepakojums
Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc iepakojuma atvēršanas
Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un to ir jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tie netiek izlietoti nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc iepakojuma atvēršanas ir lietotāja atbildība.

Pēc galīgās atšķaidīšanas infūzijas maisā/pudelē

Pierādīta infūziju šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte 8 stundas istabas temperatūrā (15 - 30°C) tai skaitā 1 stundu ilga infūzija un 48 stundas ledusskapī, tai skaitā 1 stundu ilgās infūzijas laikā.

No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 - 8ºC temperatūrā, ja vien šķīduma sagatavošana nav notikusi kontrolētā un validētā aseptiskā vidē.

Piesardzība, sagatavojot un ievadot šķīdumu

Tāpat kā visu citu pretvēža līdzekļu gadījumā, arī rīkojoties ar Cabazitaxel Accord šķīdumiem un sagatavojot tos lietošanai, jāievēro piesardzība un jāizmanto piesārņojumu norobežojošas ierīces, personiskie aizsarglīdzekļi (piemēram, cimdi) un sagatavošanas procedūras.
Ja, rīkojoties ar Cabazitaxel Accord, tas kādā brīdī nonāk saskarē ar ādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja līdzeklis saskāries ar gļotādu, tā nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Cabazitaxel Accord drīkst sagatavot lietošanai un ievadīt tikai darbinieki, kas apmācīti rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar to nedrīkst rīkoties grūtnieces.

Pirms pievienošanas infūziju šķīdumam koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai vienmēr atšķaidiet ar **visu** iepakojumam pievienoto šķīdinātāju.

Sagatavošanas darbības

NELIETOT šīs zāles kopā ar citām kabazitakselu saturošām zālēm ar atšķirīgu kabazitaksela koncentrāciju. Cabazitaxel Accord satur 20 mg/ml kabazitaksela (vismaz 3 ml ievadāmā tilpuma).

Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai un to ir jāizlieto nekavējoties. Izmetiet neizlietoto šķīdumu. Lai ievadītu noteikto devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens Cabazitaxel Accord flakons.

Pagatavojot infūziju šķīdumu, jāveic atšķaidīšanas process, ievērojot aseptiskas procedūras.

Infūziju šķīduma sagatavošana

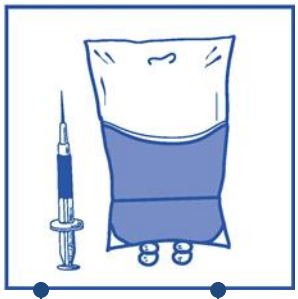
1. darbība

Aseptiski atvelciet nepieciešamo Cabazitaxel Accord (kas satur 20 mg/ml kabazitaksela) tilpumu ar graduētu šļirci, kurai piestiprināta adata. Piemēram, 45 mg kabazitaksela devai nepieciešami 2,25 ml Cabazitaxel Accord.

Koncentrāta 20 mg/ml

2. darbība

Injicējiet sterilā, PVH nesaturošā konteinerā ar 5% glikozes šķīdumu, vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Infūzijas šķīduma koncentrācijai jābūt no 0,10 mg/ml līdz 0,26 mg/ml.



Nepieciešamais koncentrāta daudzums

5% glikozes šķīdums vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums infūzijām

3. darbība

Noņemiet šļirci un manuāli šūpojot infūziju maisu vai pudeli, samaisiet tā saturu. Infūzijas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. darbība

Tāpat kā visu parenterāli ievadāmu līdzekļu gadījumā, sagatavotais infūziju šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda. Tā kā infūziju šķīdums ir pārsātināts, laika gaitā var veidoties kristāli. Tādā gadījumā šķīdumu nedrīkst lietot un tas jāiznīcina.

Šķīdums infūzijām jāizmanto nekavējoties. Informācija par **uzglabāšanas laiku un īpašiem uzglabāšanas nosacījumiem** ir norādīta iepriekš.

Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadīšanas metode

Cabazitaxel Accord ievada 1 stundu ilgas infūzijas veidā.
Ievadīšanas laikā ieteicams izmantot infūziju sistēmas filtru ar nominālo poru izmēru 0,22 mikrometri (sauc arī par 0,2 mikrometru izmēru).
Infūziju šķīduma sagatavošanai un ievadīšanai nedrīkst izmantot PVH infūziju maisus vai poliuretāna infūziju sistēmas.