|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Cabazitaxel Accord, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/005178/N/0010).  Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: h https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabazitaxel-accord |

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Un ml concentrat conţine cabazitaxel 20 mg.Un flacon a 3 ml concentrat conţine cabazitaxel 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Produsul finit conţine 395 mg/ml etanol anhidru, așadar, fiecare flacon de 3 ml conține 1,185 mg etanol anhidru.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril)

Concentratul este o soluţie limpede, incoloră până la galben pal sau galben-brun.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Cabazitaxel Accord este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, trataţi anterior după o schemă de tratament conţinând docetaxel (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Utilizarea cabazitaxelului trebuie efectuată numai în unităţi specializate în administrarea medicamentelor citotoxice şi numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilităţi şi echipamente pentru tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială şi bronhospasmul (vezi pct. 4.4).

Premedicaţie

Premedicaţia recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puţin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului cabazitaxel, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul şi severitatea reacţiilor de hipersensibilitate:

• antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),

• corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) şi

• antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent) (vezi pct. 4.4).

Profilaxia cu antiemetice este recomandată şi se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.

Pe tot parcursul tratamentului, trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului pentru a preveni complicaţiile, cum este insuficienţa renală.

Doze

Doza recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m2 administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

*Ajustarea dozelor*

Modificările dozei trebuie efectuate dacă pacientul prezintă următoarele reacţii adverse [gradele se referă la criteriile comune privind terminologia evenimentelor adverse (CCTEA 4.0)]:

Tabelul 1 – Modificările dozei recomandate pentru reacţii adverse la pacienţii trataţi cu cabazitaxel

|  |  |
| --- | --- |
| **Reacţii adverse** | **Modificarea dozei** |
| Neutropenie prelungită de grad ≥ 3 (cu durată mai mare de 1 săptămână) în ciuda tratamentului adecvat, incluzând G‑CSF | Amânarea tratamentului până când numărul neutrofilelor este >1500 celule/mm3, apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m2 la 20 mg/m2. |
| Neutropenie febrilă sau infecţie neutropenică | Amânarea tratamentului până la ameliorare sau rezolvare şi până când numărul neutrofilelor este >1500 celule/mm3, apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m2 la 20 mg/m2. |
| Diaree de grad ≥3 sau diaree persistentă în ciuda tratamentului adecvat, incluzând înlocuire de apă şi electroliţi | Amânarea tratamentului până la ameliorare sau rezolvare, apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m2 la 20 mg/m2. |
| Neuropatie periferică de grad >2 | Amânarea tratamentului până la ameliorare, apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m2 la 20 mg/m2. |

Dacă pacienții continuă să prezinte oricare dintre aceste reacţii la doza de 20 mg/m2, poate fi avută în vedere o scădere suplimentară a dozei la 15 mg/m2 sau întreruperea tratamentului cu cabazitaxel. Datele referitoare la pacienții care utilizează doze sub 20 mg/m2 sunt limitate.

*Utilizarea concomitentă a medicamentelor*

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienţii necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25% (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

*Grupe speciale de pacienţi*

*Pacienți cu insuficienţă hepatică*

Cabazitaxelul este intens metabolizat în ficat. La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 şi ≤1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valoarea aspartat aminotransferazei (AST) > 1,5 x LSVN), trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m2. La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudenţă şi sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranţei.

La pacienții cu insuficienţă hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 şi ≤ 3,0 x LSVN), doza maximă tolerată a fost de 15 mg/m2. Dacă se preconizează administrarea tratamentului pacienților cu insuficiență hepatică moderată, doza de cabazitaxel nu trebuie să depășească 15 mg/m2. Totuși, sunt disponibile date limitate referitoare la eficacitate la această doză.

Cabazitaxel Accord nu trebuie administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale ≥ 3 x LSVN) (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).

*Pacienți cu insuficienţă renală*

Cabazitaxelul este excretat în proporţie foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, care nu necesită şedinţe de hemodializă. Pacienţii care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ClCR < 15 ml/min şi 1,73 m2), ca urmare a afecţiunii acestora şi a cantităţii limitate de date disponibile, trebuie trataţi cu precauţie şi monitorizaţi cu atenţie pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Vârstnici*

Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienţi vârstnici (vezi, de asemenea, pct. 4.4, 4.8 şi 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Cabazitaxel nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi.

Siguranţa şi eficacitatea cabazitaxelului la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Cabazitaxel Accord este pentru administrare intravenoasă.

Pentru instrucţiuni privind prepararea şi administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC şi seturi de perfuzie din poliuretan.

Cabazitaxel nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alţi taxani, la polisorbat 80 sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
* Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm3.
* Insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).
* Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Reacţii de hipersensibilitate

Toţi pacienţii trebuie trataţi cu premedicaţie înainte de începerea perfuziei cu cabazitaxel (vezi pct. 4.2).

Pacienţii trebuie supravegheaţi atent pentru reacţii de hipersensibilitate, în special în timpul primei şi celei de a doua perfuzii. Reacţiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei cu cabazitaxel, astfel încât facilităţile şi echipamentul pentru tratamentul hipotensiunii arteriale şi al bronhospasmului trebuie să fie disponibile. Pot să apară reacţii severe şi pot include erupţii cutanate generalizate/eritem generalizat, hipotensiune arterială şi bronhospasm. Reacţiile severe de hipersensibilitate necesită întreruperea imediată a tratamentului cu cabazitaxel şi tratament adecvat. Pacienţii care prezintă reacţie de hipersensibilitate trebuie să oprească tratamentul cu cabazitaxel (vezi pct. 4.3).

Supresia măduvei osoase hematogene

Poate apărea supresia măduvei osoase hematogene, manifestată prin neutropenie, anemie, trombocitopenie sau pancitopenie (vezi „Risc de neutropenie” şi „Anemie” la pct. 4.4, mai jos).

Risc de neutropenie

Pacienţilor trataţi cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G‑CSF, conform ghidurilor Asociaţiei Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) şi/sau ghidurilor instituţionale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicaţiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică). Profilaxia primară cu G‑CSF trebuie luată în considerare la pacienţii cu factori de risc crescut (vârsta >65 ani, status de performanţă slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutriţional deficitar sau alte comorbidităţi grave) care îi predispun la un risc crescut de complicaţii ale neutropeniei prelungite. S-a demonstrat că utilizarea G‑CSF scade incidenţa şi severitatea neutropeniei.

Neutropenia este cea mai frecventă reacţie adversă la cabazitaxel (vezi pct. 4.8). Monitorizarea hemoleucogramei complete este esenţială o dată pe săptămână în timpul ciclului 1 de tratament şi apoi înaintea fiecărui ciclu de tratament, astfel încât doza să poată fi ajustată, dacă este necesar.

Doza trebuie redusă în cazul neutropeniei febrile sau neutropeniei prelungite în ciuda tratamentului adecvat (vezi pct. 4.2).

Pacienţii trebuie să reînceapă tratamentul numai atunci când numărul de neutrofile revine la o valoare de ≥1500/mm3 (vezi pct. 4.3).

Tulburări gastro-intestinale

Simptome cum sunt durerea şi sensibilitatea abdominală, febra, constipaţia persistentă, diareea, însoţite sau nu de neutropenie pot fi manifestări precoce ale toxicităţii gastro-intestinale grave şi trebuie evaluate şi tratate prompt. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea tratamentului cu cabazitaxel.

*Risc de greaţă, vărsături, diaree şi deshidratare*

Dacă pacienţii prezintă diaree după administrarea cabazitaxel, pot fi trataţi cu medicamente antidiareice utilizate în mod obişnuit. Trebuie luate măsuri adecvate pentru a rehidrata pacienţii. Diareea poate surveni mai frecvent la pacienţii supuşi anterior iradierii abdomino-pelvine. Deshidratarea este mai frecventă la pacienţii cu vârsta de 65 ani sau peste. Trebuie luate măsuri adecvate pentru a rehidrata pacienţii şi a monitoriza şi corecta concentraţiile electroliţilor serici, în special ale potasiului. Amânarea tratamentului sau scăderea dozei pot fi necesare pentru diareea de grad ≥3 (vezi pct. 4.2). Dacă pacienţii prezintă greaţă sau vărsături, ei pot fi trataţi cu medicamente antiemetice utilizate în mod obişnuit.

*Risc de reacţii gastro-intestinale grave*

La pacienţii trataţi cu cabazitaxel au fost raportate hemoragii şi perforaţii gastro-intestinale (GI), ileus, colită, inclusiv cu evoluţie letală (vezi pct. 4.8). Este necesară prudenţă în tratarea pacienţilor cu cel mai mare risc de apariţie a complicaţiilor gastro-intestinale: pacienţii cu neutropenie, vârstnici, care utilizează în asociere AINS, tratament antiagregant plachetar sau medicamente anticoagulante şi pacienţii cu antecedente personale de radioterapie pelvină sau de boli gastro‑intestinale, cum sunt ulceraţii şi sângerări GI.

Neuropatie periferică

Au fost observate cazuri de neuropatie periferică, neuropatie senzitivă periferică (de exemplu parestezii, disestezii) şi neuropatie motorie periferică la pacienţii trataţi cu cabazitaxel. Pacienţii care urmează tratament cu cabazitaxel trebuie sfătuiţi să informeze medicul înainte de a continua tratamentul dacă dezvoltă simptome de neuropatie, cum sunt durere, arsură, furnicături, amorţeli sau slăbiciune. Medicii trebuie să evalueze pacienţii pentru prezenţa sau agravarea neuropatiei înaintea fiecărei administrări a tratamentului. Tratamentul trebuie amânat până la ameliorarea simptomelor. Doza de cabazitaxel trebuie redusă de la 25 mg/m2 la 20 mg/m2 în cazul neuropatiei periferice de grad >2 (vezi pct. 4.2).

Anemie

La pacienţii trataţi cu cabazitaxel, a fost observată apariţia anemiei (vezi pct. 4.8). Trebuie verificate valorile hemoglobinei şi hematocritului înaintea tratamentului cu cabazitaxel şi în cazul în care pacienţii prezintă semne sau simptome de anemie sau hemoragie. Se recomandă prudenţă la pacienţii care au valoarea hemoglobinei mai mică de 10 g/dl şi trebuie luate măsuri adecvate în funcţie de starea clinică.

Risc de insuficienţă renală

Tulburările renale au fost raportate în asociere cu sepsis, deshidratare severă determinată de diaree, vărsături şi uropatie obstructivă. A fost observată insuficienţa renală, incluzând cazuri cu evoluţie letală. Trebuie luate măsuri adecvate pentru identificarea cauzei şi pentru a trata intensiv pacienţii dacă aceasta survine.

Hidratarea adecvată trebuie asigurată pe toată durata tratamentului cu cabazitaxel. Pacientul trebuie sfătuit să raporteze imediat orice modificare semnificativă a volumului urinar zilnic. Creatinina serică trebuie măsurată la momentul iniţial, cu fiecare hemoleucogramă şi ori de câte ori pacientul raportează o modificare a eliminării urinare. Tratamentul cu cabazitaxel trebuie întrerupt în cazul oricărei degradări a funcţiei renale până la insuficienţă renală de grad ≥ 3 conform CCTEA 4.0.

Tulburări respiratorii

Au fost raportate penumonie/pneumonită interstiţială şi pneumopatie interstiţială, care se pot asocia cu evoluţie letală (vezi pct. 4.8).

Dacă apar simptome pulmonare noi sau dacă cele existente se agravează, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, investigaţi prompt şi trataţi corespunzător. Se recomandă întreruperea terapiei cu cabazitaxel până la stabilirea diagnosticului. Aplicarea precoce a măsurilor de susţinere poate ajuta la ameliorarea afecţiunii. Trebuie evaluat cu atenţie beneficiul reluării tratamentului cu cabazitaxel.

Risc de aritmii

Au fost raportate aritmii, cel mai frecvent tahicardie şi fibrilaţie atrială (vezi pct. 4.8).

Vârstnici

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot fi mai susceptibile la a prezenta anumite reacţii adverse, incluzând neutropenie şi neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8).

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

Tratamentul cu Cabazitaxel Accord este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN) (vezi pct. 4.3 şi 5.2).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 şi ≤ 1,5 x LSVN sau valoarea AST > 1,5 x LSVN), trebuie scăzută doza (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Interacţiuni

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece aceştia pot creşte concentraţiile plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 şi 4.5). Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avute în vedere supravegherea atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate şi scăderea dozei de cabazitaxel (vezi pct. 4.2 şi 4.5).

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece aceştia pot scădea concentraţiile plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 şi 4.5).

Excipienţi

Acest medicament conţine 1185 mg de alcool (etanol) echivalent cu 395 mg/ml.

Cantitatea per flacon din acest medicament este echivalentă cu 30 ml de bere sau 12 ml de vin.

Cantitatea de alcool din acest medicament nu determină efecte la adulți și adolescenți, iar efectele la copii nu par a fi semnificative.

Poate determina anumite efecte la copiii mici, de exemplu senzație de somnolență. Acoolul din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament poate fi nociv persoanelor care suferă de alcoolism.

A se lua în considerare în cazul femeilor gravide sau care alăptează, al copiilor și al grupelor cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli heptice sau epilepsie.

O doză de 60 mg din acest medicament administrată unui adult cu greutatea corporală de 70 kg ar avea drept rezultat o expunere la 17 mg/kg de etanol, ceea ce ar putea cauza o creștere a concentrației de alcool în sânge (CAS) de aproximativ 2,8 mg/100 ml. Pentru comparare, în cazul în care un adult bea un pahar cu vin sau 500 ml de bere, alcoolemia va fi de aproximativ 50 mg/100 ml.

Măsuri contraceptive

Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încetarea tratamentului cu cabazitaxel (vezi pct. 4.6).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Studiile *in vitro* au demonstrat că metabolizarea cabazitaxelului are loc în principal pe calea CYP3A (80% - 90%) (vezi pct. 5.2).

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea repetată de ketoconazol (în doză de 400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A, a determinat scăderea cu 20% a clearance-ului cabazitaxelului, corespunzătoare unei creşteri cu 25% a ASC. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, voriconazol) trebuie evitată, deoarece poate apărea creşterea concentraţiilor plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Administrarea concomitentă de aprepitant, un inhibitor moderat al CYP3A, nu a avut niciun efect asupra clearance-ului cabazitaxelului.

Inductori CYP3A

Administrarea repetată de rifampicină (în doză de 600 mg o dată pe zi), un inductor puternic al CYP3A, a determinat creşterea cu 21% a clearance-ului cabazitaxelului, corespunzătoare unei scăderi cu 17% a ASC. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital) trebuie evitată, deoarece poate apărea scăderea concentraţiilor plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 şi 4.4). În plus, pacienţii trebuie să evite administrarea de preparate din plante medicinale care conţin sunătoare.

OATP1B1

De asemenea, pentru cabazitaxel s-a demonstrat că inhibă *in vitro* proteinele transportoare ale polipeptidelor transportoare de anioni organici OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides*). Riscul de interacţiune cu substraturile OATP1B1 (de exemplu cu statine, valsartan, repaglinidă) este posibil, mai ales pe durata perfuziei intravenoase (1 oră) şi până la 20 de minute după încetarea perfuziei. Înainte de a se administra substraturi ale OATP1B1, se recomandă respectarea unui interval de timp cu durata de 12 ore înainte de administrarea perfuziei şi de cel puţin 3 ore după încetarea perfuziei.

Vaccinări

Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate la pacienţii cu imunitate compromisă determinată de medicamentele chimioterapice poate determina infecţii grave sau letale. Vaccinarea cu vaccin viu atenuat trebuie evitată la pacienţii cărora li se administrează cabazitaxel. Se pot administra vaccinuri care conţin microorganisme inactivate sau germeni omorâţi; cu toate acestea, răspunsul la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Măsuri contraceptive

Din cauza riscului genotoxic al cabazitaxelului (vezi pct. 5.3), bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încetarea tratamentului cu cabazitaxel.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea cabazitaxelului la gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere la doze materno-toxice (vezi pct. 5.3) şi traversarea barierei placentare de către cabazitaxel (vezi pct. 5.3). În cazul gravidelor expuse, similar altor medicamente citotoxice, cabazitaxelul poate avea efecte nocive la făt.

Tratamentul cu cabazitaxel nu se recomandă la femei.

Alăptarea

Datele de farmacocinetică disponibile la animale au evidenţiat excreţia cabazitaxelului şi a metaboliţilor săi în lapte (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Studiile la animale au evidenţiat că administrarea cabazitaxelului afectează sistemul reproducător la masculii de şobolan şi câine, fără niciun efect funcţional asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, ţinând cont de activitatea farmacologică a taxanilor, de potenţialul lor genotoxic printr-un mecanism aneugen şi de efectul câtorva compuşi din această clasă asupra fertilităţii în studiile la animale, efectul asupra fertilităţii masculine nu poate fi exclus la om.

Bărbaţilor trataţi cu cabazitaxel li se recomandă să ceară sfatul cu privire la conservarea spermei înainte de începerea tratamentului.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Cabazitaxelul are o influenţă moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece poate provoca fatigabilitate şi ameţeli. Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă aceste reacţii adverse pe parcursul tratamentului.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Siguranţa administrării cabazitaxelului în asociere cu prednison sau prednisolon a fost evaluată în cadrul a 3 studii controlate, deschise, randomizate (TROPIC, PROSELICA și CARD), la un total de 1092 pacienţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care au fost trataţi cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m2 o dată la 3 săptămâni. Pacienţii au fost trataţi cu un număr median de 6  până la 7 cicluri de cabazitaxel.

Incidențele din analiza datelor cumulate provenite din cadrul acestor 3 studii sunt prezentate mai jos, precum și în lista sub formă de tabel. Cele mai frecvente reacţii adverse din toate gradele de severitate au fost anemie (99,0%), leucopenie (93,0%), neutropenie (87,9%), trombocitopenie (41,1%), diaree (42,1%), fatigabilitate (25,0%) și astenie (15,4%). Cele mai frecvente reacţii adverse de grad ≥3, care au apărut la cel puțin 5% dintre pacienți, au fost neutropenie (73,1%), leucopenie (59,5%), anemie (12,0%), neutropenie febrilă (8,0%) și diaree (4,7%).

Întreruperea tratamentului ca urmare a reacţiilor adverse a survenit cu frecvențe similare în cele 3 studii (18,3% în TROPIC, 19,5% în PROSELICA și 19,8% în CARD) la pacienții trataţi cu cabazitaxel. Cele mai frecvente reacţii adverse (> 1,0%) care au determinat întreruperea tratamentului cu cabazitaxel au fost hematuria, fatigabilitatea și neutropenia.

Lista tabelară a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate în tabelul 2 conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de categoriile de frecvenţe. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Intensitatea reacţiilor adverse este clasificată conform CCTEA 4.0 (grad ≥3 = G≥3). Frecvenţele se referă la toate gradeleşi sunt definite ca: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacţii adverse şi modificări hematologice raportate la cabazitaxel administrat în asociere cu prednison sau prednisolon provenite din analiza datelor cumulate (n=1092)

| **Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe** | **Reacţie adversă** | **Toate gradele**  **n (%)** | |  | **Grad>3**  **n (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puțin frecvente** |  |
|  | Infecție neutropenică/sepsis\* |  | 48 (4,4) |  | 42 (3,8) |
| Infecţii şi infestări | Şoc septic |  |  | 10 (0,9) | 10 (0,9) |
| Sepsis |  | 13 (1,2) |  | 13 (1,2) |
| Celulită |  |  | 8 (0,7) | 3 (0,3) |
| Infecţii ale tractului urinar |  | 103 (9,4) |  | 19 (1,7) |
| Gripă |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Cistită |  | 22 (2,0) |  | 2 (0,2) |
| Infecţii ale căilor respiratorii superioare |  | 23 (2,1) |  | 0 |
| Herpes zoster |  | 14 (1,3) |  | 0 |
| Candidoză |  | 11 (1,0) |  | 1 (<0,1) |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Neutropeniea\* | 950 (87,9) |  |  | 790 (73,1) |
| Anemiea | 1073 (99,0) |  |  | 130 (12,0) |
| Leucopeniea | 1008 (93,0) |  |  | 645 (59,5) |
| Trombocitopeniea | 478 (44,1) |  |  | 44 (4,1) |
| Neutropenie febrilă |  | 87 (8,0) |  | 87 (8,0) |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate |  |  | 7 (0,6) | 0 |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Scădere a apetitului alimentar | 192 (17,6) |  |  | 11 (1,0) |
| Deshidratare |  | 27 (2,5) |  | 11 (1,0) |
| Hiperglicemie |  | 11 (1,0) |  | 7 (0,6) |
| Hipopotasemia |  |  | 8 (0,7) | 2 (0,2) |
| Tulburări psihice | Insomnie |  | 45 (4,1) |  | 0 |
| Anxietate |  | 13 (1,2) |  | 0 |
| Stare confuzională |  | 12 (1,1) |  | 2 (0,2) |
| Tulburări ale sistemului nervos | Disgeuzie |  | 64 (5,9) |  | 0 |
| Tulburări ale gustului |  | 56 (5,1) |  | 0 |
| Neuropatie periferică |  | 40 (3,7) |  | 2 (0,2) |
| Neuropatie senzitivă periferică |  | 89 (8,2) |  | 6 (0,5) |
| Polineuropatie |  |  | 9 (0,8) | 2 (0,2) |
| Parestezie |  | 46 (4,2) |  | 0 |
| Hipoestezie |  | 18 (1,6) |  | 1 (<0,1) |
| Amețeli |  | 63 (5,8) |  | 0 |
| Cefalee |  | 56 (5,1) |  | 1 (<0,1) |
| Letargie |  | 15 (1,4) |  | 1 (<0,1) |
| Sciatică |  |  | 9 (0,8) | 1 (<0,1) |
| Tulburări oculare | Conjunctivită |  | 11 (1,0) |  | 0 |
| Hipersecreţie lacrimală |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Tulburări acustice şi vestibulare | Tinitus |  |  | 7 (0,6) | 0 |
| Vertij |  | 15 (1,4) |  | 1 (<0,1) |
| Tulburări cardiace\* | Fibrilaţie atrială |  | 14 (1,3) |  | 5 (0,5) |
| Tahicardie |  | 11 (1,0) |  | 1 (<0,1) |
| Tulburări vasculare | Hipotensiune arterială |  | 38 (3,5) |  | 5 (0,5) |
| Tromboză venoasă profundă |  | 12 (1,1) |  | 9 (0,8) |
| Hipertensiune arterială |  | 29 (2,7) |  | 12 (1,1) |
| Hipotensiune arterială ortostatică |  |  | 6 (0,5) | 1 (<0,1) |
| Bufeuri |  | 23 (2,1) |  | 1 (<0,1) |
| Eritem facial tranzitoriu |  |  | 9 (0,8) | 0 |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Dispnee |  | 97 (8,9) |  | 9 (0,8) |
| Tuse |  | 79 (7,2) |  | 0 |
| Durere orofaringiană |  | 26 (2,4) |  | 1 (<0,1) |
| Pneumonie |  | 26 (2,4) |  | 16 (1,5) |
|  | Embolie pulmonară |  | 30 (2,7) |  | 23 (2,1) |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree | 460 (42,1) |  |  | 51 (4,7) |
| Greaţă | 347 (31,8) |  |  | 14 (1,3) |
| Vărsături | 207 (19,0) |  |  | 14 (1,3) |
| Constipaţie | 202 (18,5) |  |  | 8 (0,7) |
| Durere abdominală |  | 105 (9,6) |  | 15 (1,4) |
| Dispepsie |  | 53 (4,9) |  | 0 |
| Durere abdominală superioară |  | 46 (4,2) |  | 1 (<0,1) |
| Hemoroizi |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Boală de reflux gastro-esofagian |  | 26 (2,4) |  | 1 (<0,1) |
| Hemoragie rectală |  | 14 (1,3) |  | 4 (0,4) |
| Xerostomie |  | 19 (1,7) |  | 2 (0,2) |
| Distensie abdominală |  | 14 (1,3) |  | 1 (<0,1) |
| Stomatită |  | 46 (4,2) |  | 2 (0,2) |
| Ileus\* |  |  | 7 (0,6) | 5 (0,5) |
| Gastrită |  |  | 10 (0,9) |  |
| Colită\* |  |  | 10 (0,9) | 5 (0,5) |
| Perforație gastro‑intestinală |  |  | 3 (0,3) | 1 (< 0,1) |
| Hemoragie gastro‑intestinală |  |  | 2 (0,2) | 1 (< 0,1) |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Alopecie |  | 80 (7,3) |  | 0 |
| Xerodermie |  | 23 (2,1) |  | 0 |
| Eritem |  |  | 8 (0,7) | 0 |
| Afectare a unghiilor |  | 18 (1,6) |  | 0 |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Durere de spate | 166 (15,2) |  |  | 24 (2,2) |
| Artralgie |  | 88 (8,1) |  | 9 (0,8) |
| Durere la nivelul extremităţilor |  | 76 (7,0) |  | 9 (0,8) |
| Spasme musculare |  | 51 (4,7) |  | 0 |
| Mialgie |  | 40 (3,7) |  | 2 (0,2) |
| Dureri toracice musculo-scheletice |  | 34 (3,1) |  | 3 (0,3) |
| Slăbiciune musculară |  | 31 (2,8) |  | 1 (0,2) |
| Dureri în flanc |  | 17 (1,6) |  | 5 (0,5) |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Insuficienţă renală acută |  | 21 (1,9) |  | 14 (1,3) |
| Insuficienţă renală |  |  | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| Disurie |  | 52 (4,8) |  | 0 |
| Colică renală |  | 14 (1,3) |  | 2 (0,2) |
| Hematurie | 205 (18,8) |  |  | 33 (3,0) |
| Polachiurie |  | 26 (2,4) |  | 2 (0,2) |
| Hidronefroză |  | 25 (2,3) |  | 13 (1,2) |
| Retenţie urinară |  | 36 (3,3) |  | 4 (0,4) |
| Incontinenţă urinară |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Obstrucţie ureterală |  |  | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | Dureri pelvine |  | 20 (1,8) |  | 5 (0,5) |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Fatigabilitate | 333 (30,5) |  |  | 42 (3,8) |
| Astenie | 227 (20,8) |  |  | 32 (2,9) |
| Febră |  | 90 (8,2) |  | 5 (0,5) |
| Edeme periferice |  | 96 (8,8) |  | 2 (0,2) |
| Inflamaţie la nivelul mucoaselor |  | 23 (2,1) |  | 1 (<0,1) |
| Durere |  | 36 (3,3) |  | 7 (0,6)) |
| Durere toracică |  | 11 (1,0) |  | 2 (0,2) |
| Edeme |  |  | 8 (0,7) | 1 (<0,1) |
| Frisoane |  | 12 (1,1) |  | 0 |
| Stare generală de rău |  | 21 (1,9) |  | 0 |
| Investigaţii diagnostice | Scădere în greutate |  | 81 (7,4) |  | 0 |
| Valoare crescută a aspartat aminotransferazei |  | 13 (1,2) |  | 1 (<0,1) |
| Valori crescute ale transaminazelor serice |  |  | 7 (0,6) | 1 (<0,1) |

a pe baza valorilor de laborator

\* a se vedea punctul detaliat mai jos

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Neutropenie şi evenimente clinice asociate*

S-a arătat că utilizarea G‑CSF limitează incidenţa şi severitatea neutropeniei (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Incidenţa neutropeniei de grad ≥3, pe baza datelor de laborator, a variat în funcție de utilizarea G‑CSF între 44,7% și 76,7%, cu cea mai mică incidență raportată atunci când s-a efectuat profilaxie cu G‑CSF. În mod similar, incidenţa neutropeniei febrile de grad ≥3 a variat între 3,2% și 8,6%.

Complicaţiile neutropenice (inclusiv neutropenia febrilă, infecțiile neutropenice/sepsisul și colita neutropenică), care în unele cazuri au avut evoluție letală, au fost raportate la 4,0% dintre pacienți atunci când s-a utilizat profilaxia primară cu G-CSF și la 12,8% dintre pacienți în celelalte situații.

*Tulburări cardiace şi aritmii*

În analiza datelor cumulate, evenimentele cardiace au fost raportate la 5,5% din pacienți, dintre care 1,1% au prezentat aritmii de grad ≥3. Incidenţa tahicardiei la cabazitaxel a fost de 1,0%, dintre care mai puțin de 0,1% au fost de grad ≥3. Incidenţa fibrilaţiei atriale a fost 1,3%.Evenimentele de insuficienţă cardiacă au fost raportate la 2 pacienţi (0,2%), dintre care unul a avut evoluție letală. Fibrilaţia ventriculară letală a fost raportată la 1 pacient (0,3%), iar stopul cardiac la 3 pacienţi (0,5%). Niciunul dintre evenimente nu a fost considerat de către investigator ca fiind corelat cu medicamentul.

*Hematurie*

În analiza datelor cumulate, frecvența hematuriei de toate gradele a fost 18,8% pentru doza de 25 mg/m2 (vezi pct. 5.1). În aproximativ jumătate din cazuri au fost identificate cauze multiple și greu disociabile, atunci când au fost documentate, cum sunt progresia bolii, utilizarea mijloacelor tehnice în tratament sau diagnosticare, infecţiile sau tratamentul cu anticoagulante/AINS/acid acetilsalicilic.

*Alte modificări de laborator*

În analiza datelor cumulate, incidenţa anemiei de grad ≥3, valorilor crescute ale AST, ALT şi bilirubinemiei pe baza modificărilor de laborator a fost de 12,0%, 1,3%, 1,0% și, respectiv, 0,5%.

*Tulburări gastro-intestinale*

Au fost observate colită (inclusiv enterocolită și enterocolită neutropenică) și gastrită. De asemenea, au fost raportate hemoragii gastro-intestinale, perforaţii gastro-intestinale și ileus (ocluzie intestinală) (vezi pct. 4.4).

*Tulburări respiratorii*

Au fost raportate cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) cazuri de pneumonie/penumonită interstiţială şi pneumopatie interstiţială, uneori letale (vezi pct. 4.4).

*Tulburări renale şi ale căilor urinare*

Cistita determinată de fenomenul de reactivare a efectului iradierii, inclusiv cistita hemoragică, au fost raportate mai puţin frecvent.

Copii şi adolescenţi

Vezi pct. 4.2

Alte grupuri speciale de pacienţi

*Pacienți vârstnici*

Dintre cei 1092 pacienţi trataţi cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m2 în studiile pentru cancerul de prostată, 755 pacienţi au avut vârsta de 65 de ani sau peste, incluzând 238 pacienţi cu vârsta peste 75 de ani. Următoarele reacţii adverse non-hematologice au fost raportate la frecvenţe cu ≥5% mai mari la pacienţii cu vârsta de 65 de ani sau peste, comparativ cu pacienţii mai tineri: fatigabilitate (33,5% față de 23,7%), astenie (23,7% față de 14,2%), constipație (20,4% față de 14,2%) și, respectiv, dispnee (10,3% față de 5,6%). Neutropenia (90,9% față de 81,2%) și trombocitopenia (48,8% față de 36,1%) au fost, de asemenea, cu 5% mai frecvente la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare, comparativ cu pacienții mai tineri. Neutropenia și neutropenia febrilă de grad ≥3 au fost raportate cu cea mai mare diferență între frecvențe dintre cele două grupe de vârstă (respectiv cu 14% și 4% mai mari la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, comparativ cu pacienții < 65 de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu se cunoaşte antidotul pentru cabazitaxel. Complicaţiile posibile ale supradozajului ar putea consta în exacerbarea reacţiilor adverse, cum sunt supresia măduvei osoase şi tulburările gastro‑intestinale.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată şi trebuie atent monitorizat. Pacienţilor trebuie să li se administreze terapie cu G-CSF cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. Se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, taxani, codul ATC: L01CD04

Mecanism de acţiune

Cabazitaxelul este un medicament antineoplazic care acţionează prin perturbarea reţelei microtubulare a celulelor. Cabazitaxelul se leagă de tubulină şi facilitează asamblarea tubulinei în microtubuli, simultan inhibând dezasamblarea lor. Aceasta duce la stabilizarea microtubulilor, determinând inhibarea funcţiilor mitotice şi a interfazei celulare.

Efecte farmacodinamice

Cabazitaxelul a demonstrat un spectru larg al activităţii antitumorale împotriva tumorilor umane avansate xenotransplantate la şoareci. Cabazitaxelul este activ în tumorile sensibile la docetaxel. În plus, cabazitaxelul a demonstrat activitate în modelele tumorale insensibile la chimioterapie, incluzând docetaxel.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Eficacitatea şi siguranţa cabazitaxelului administrat în asociere cu prednison sau prednisolon au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, multicentric, internaţional, deschis, randomizat (studiul EFC6193), care a inclus pacienţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, trataţi anterior cu scheme terapeutice care conţin docetaxel.

Supravieţuirea globală (SG) a fost criteriul final principal de eficacitate al studiului.

Criteriile de evaluare secundare au inclus supravieţuirea fără progresie a bolii [SFP (definită ca perioada de timp de la randomizare până la progresia tumorii, progresia antigenului prostatic specific (PSA), progresia durerii sau decesul de orice cauză, oricare a survenit primul], rata răspunsului tumoral pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)), progresia PSA (definită ca o creştere cu ≥25% a PSA la pacienţii non‑responsivi sau >50% la pacienţii responsivi), răspunsul PSA (scăderea concentraţiilor serice ale PSA cu cel puţin 50%), progresia durerii [evaluată utilizând scala intesităţii durerii prezente (IDP) din chestionarul McGill‑Melzack şi scorul analgeziei (SA)] şi răspunsul la durere (definit ca o reducere mai mare cu 2 puncte faţă de mediana valorii iniţiale a IDP, fără creşterea concomitentă a SA sau reducerea cu ≥ 50% în utilizarea analgezicelor faţă de valoarea medie iniţială a SA, fără o creştere concomitentă a durerii).

Un total de 755 pacienţi au fost randomizaţi să fie trataţi fie cu cabazitaxel 25 mg/m2 administrat pe cale intravenoasă la interval de 3 săptămâni pentru maxim 10 cicluri de tratament şi cu prednison sau prednisolon 10 mg zilnic pe cale orală (n=378) sau să fie trataţi cu mitoxantronă 12 mg/m2 pe cale intravenoasă la interval de 3 săptămâni pentru maxim 10 cicluri de tratament şi cu prednison sau prednisolon 10 mg zilnic pe cale orală (n=377).

Acest studiu a inclus pacienţi cu vârsta peste 18 ani cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care prezintă fie boală cuantificabilăpe baza criteriilor RECIST, fie boală necuantificabilă, însoțită de creşterea concentraţiilor PSA sau apariţia de noi leziuni, precum și status de performanţă de la 0 la 2 conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Era necesar ca pacienţii să prezinte neutrofile >1500/mm3, trombocite >100000/mm3, hemoglobină >10 g/dl, creatinină <1,5 x LSVN, bilirubină totală <1 x LSVN, AST şi ALT <1,5 x LSVN.

Nu au fost incluşi în studiu pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni sau pacienţii cu aritmii necontrolate, angină pectorală şi/sau hipertensiune arterială.

Factorii demografici, incluzând vârsta, rasa şi statusul de performanţă ECOG (0 - 2), au fost echilibraţi între braţele de tratament. În grupul tratat cucabazitaxel, media de vârstă a fost de 68 de ani, interval (46‑92) iar distribuţia pe rase a fost de 83,9% caucazieni, 6,9% asiatici/orientali, 5,3% subiecţi de culoare şi 4% alte rase.

Mediana numărului de cicluri a fost de 6 în grupul tratat cu cabazitaxel şi de 4 în grupul tratat cu mitoxantronă. Numărul de pacienţi care au completat tratamentul din cadrul studiului (10 cicluri) a fost de 29,4% în grupul tratat cu cabazitaxel respectiv, 13,5% în grupul comparator.

Supravieţuirea globală a fost semnificativ mai mare cu cabazitaxel comparativ cu mitoxantronă (15,1 luni comparativ cu 12,7 luni), cu o reducere de 30% a riscului de deces comparativ cu mitoxantronă (vezi tabelul 3 şi figura 1).

Un subgrup de 59 pacienţi a fost tratat cu o doză cumulativă de docetaxel <225 mg/m² (29 pacienţi în braţul tratat cucabazitaxel, 30 pacienţi în braţul tratat cu mitoxantronă). Nu a existat o diferenţă semnificativă privind supravieţuirea globală (RR (IÎ 95%) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabelul 3 – Eficacitatea cabazitaxelului în tratamentul pacienţilor cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, în cadrul studiului EFC6193

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Cabazitaxel + prednison**  **n=378** | **mitoxantronă + prednison**  **n=377** |
| **Supravieţuirea globală** |  |  |
| Numărul pacienţilor decedaţi (%) | 234 (61,9%) | 279 (74%) |
| Mediana supravieţuirii (luni) (IÎ 95%) | 15,1 (14,1-16,3) | 12,7 (11,6-13,7) |
| Risc relativ (RR)1 (IÎ 95%) | 0,70 (0,59-0,83) | |
| Valoarea p | <0,0001 | |

1RR estimat utilizând modelul Cox; un risc relativ mai mic de 1 este în favoarea cabazitaxel

Figura 1: curbele Kaplan Meier privind supravieţuirea globală (EFC6193)

**Număr la risc**

mitoxantronă

+ prednison

cabazitaxel

+ prednison

**Timp (luni)**

377

300

188

67

11

1

378

321

231

90

28

4

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

0

6

12

18

24

30

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

0

6

12

18

24

30

**Proporţia supravieţuirii globale**

mitoxantronă

+ prednison

cabazitaxel

+ prednison

A existat o îmbunătăţire a SFP în braţul tratat cu cabazitaxel comparativ cu braţul tratat cu mitoxantronă - 2,8 (2,4-3,0) luni comparativ cu 1,4 (1,4-1,7), RR (IÎ 95%) 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.

A existat o rată semnificativ mai mare a răspunsului tumoral de 14,4% (IÎ 95%: 9,6-19,3) la pacienţii din braţul tratat cu cabazitaxel comparativ cu 4,4% (IÎ 95%: 1,6-7,2) la pacienţii din braţul tratat cu mitoxantronă, p=0,0005.

Criteriile de evaluare secundare privind PSA au fost pozitive în braţul tratat cucabazitaxel. A existat o progresie mediană a PSA de 6,4 luni (IÎ 95%: 5,1-7,3) la pacienţii din braţul tratat cuDcabazitaxel, comparativ cu 3,1 luni (IÎ 95%: 2,2-4,4) în braţul tratat cu mitoxantronă, RR 0,75 luni (IÎ 95% : 0,63‑0,90), p=0,0010. Răspunsul PSA a fost de 39,2% la pacienţii din braţul tratat cu cabazitaxel (IÎ 95%: 33,9‑44,5) comparativ cu 17,8% la pacienţii din braţul tratat cu mitoxantronă (IÎ 95%: 13,7‑22,0), p=0,0002.

Nu a existat o diferenţă semnificativă statistic între cele două braţe de tratament în ceea ce priveşte progresia durerii şi răspunsul durerii.

Într-un studiu de fază III, deschis, randomizat, multinaţional, multicentric, de non-inferioritate (studiul EFC11785), 1200 pacienţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, trataţi anterior cu o schemă de tratament care conţine docetaxel, au fost randomizaţi pentru administrarea cabazitaxel fie în doză de 25 mg/m2 (n=602), fie în doză de 20 mg/m2 (n=598). Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii a fost supravieţuirea globală (SG).

Studiul a atins obiectivul principal, de a demonstra non-inferioritatea dozei de cabazitaxel 20 mg/m2 comparativ cu doza de 25 mg/m2 (vezi tabelul 4). În grupul de tratament cu doza de 25 mg/m2, o proporție semnificativ statistic (p<0,001) mai mare de pacienţi (42,9%) a prezentat un răspuns al valorilor PSA comparativ cu grupul care a utilizat doza de 20 mg/m2 (29,5%). La pacienţii trataţi cu doza de 20 mg/m2 s-a constatat un risc semnificativ statistic mai mare al progresiei valorilor PSA comparativ cu grupul care a utilizat doza de 25 mg/m2 (RR 1,195; IÎ 95%: între 1,025 şi 1,393). Nu a existat nicio diferenţă statistică în ceea ce priveşte celelalte criterii finale secundare de evaluare (SFP, răspunsul tumoral şi răspunsul durerii la tratament, progresia tumorală şi agravarea durerii, precum şi cele patru subcategorii ale *Evaluării funcționale a tratamentului pentru cancer-Prostată (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P)).

Tabelul 4 – Supravieţuirea globală în cadrul studiului EFC11785, în braţul de tratament cu cabazitaxel 25 mg/m2, faţă de braţul de tratament cu cabazitaxel 20 mg/m2 (analiza în intenţie de tratament) – Criteriu final principal de evaluare a eficacităţii

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **CBZ20+PRED**  **n=598** | **CBZ25+PRED**  **n=602** |
| **Supravieţuirea globală** |  |  |
| Număr de decese, n (%) | 497 (83,1 %) | 501 (83,2%) |
| Mediana supravieţuirii (luni) (IÎ 95%) | 13,4 (între 12,19 şi 14,88) | 14,5 (între 13,47 şi 15,28) |
| Risc relativa |  |  |
| faţă de CBZ25+PRED | 1,024 | - |
| LSIÎ 98,89% unidirecţional | 1,184 | - |
| LIIÎ 95% unidirecţional | 0,922 | - |

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m2, CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m2, PRED=prednison/prednisolon

IÎ=interval de încredere, LIIÎ=limita inferioară a intervalului de încredere, LSIÎ =limita superioară a intervalului de încredere

a Riscul relativ este estimat cu ajutorul modelului Cox de regresie a riscului proporţional. O valoare < 1 a riscului relativ indică un risc mai mic pentru doza de cabazitaxel 20 mg/m2, faţă de doza de 25 mg/m2.

Profilul de siguranță a cabazitaxel 25 mg/m2 constatat în studiul EFC11785 a fost similar din punct de vedere calitativ și cantitativ cu profilul de siguranță constatat în studiul EFC6193. Studiul EFC11785 a demonstrat un profil de siguranță mai bun în cazul dozei de cabazitaxel 20 mg/m2.

Tabelul 5 ­­ Rezumatul datelor de siguranță pentru brațul de tratament cu cabazitaxel 25 mg/m2 *versus* brațul de tratament cu cabazitaxel 20 mg/m2 în studiul EFC11785

|  | **CBZ20+PRED**  **n=580** | | **CBZ25+PRED**  **n=595** |
| --- | --- | --- | --- |
| Numărul median de cicluri/ durata mediană a tratamentului | 6/ 18 săptămâni | | 7/ 21 săptămâni |
| Numărul de pacienți cu scăderea dozei n (%) | De la 20 la 15 mg/m2: 58 (10,0%) De la 15 la 12 mg/m2: 9 (1,6%) | | De la 25 la 20 mg/m2: 128 (21,5%) De la 20 la 15 mg/m2: 19 (3,2%) De la 15 la 12 mg/m2: 1 (0,2%) |
| **Reacții adverse (toate gradele)**a (%) | | |  |
| Diaree | | 30,7 | 39,8 |
| Greață | | 24,5 | 32,1 |
| Fatigabilitate | | 24,7 | 27,1 |
| Hematurie | | 14,1 | 20,8 |
| Astenie | | 15,3 | 19,7 |
| Apetit scăzut | | 13,1 | 18,5 |
| Vărsături | | 14,5 | 18,2 |
| Constipație | | 17,6 | 18,0 |
| Dorsalgie | | 11,0 | 13,9 |
| Neutropenie clinic manifestă | | 3,1 | 10,9 |
| Infecție de tract urinar | | 6,9 | 10,8 |
| Neuropatie senzitivă periferică | | 6,6 | 10,6 |
| Disgeuzie | | 7,1 | 10,6 |
| **Reacții adverse de gradul ≥ 3**b (%) | | |  |
| Neutropenie clinic manifestă | | 2,4 | 9,6 |
| Neutropenie febrilă | | 2,1 | 9,2 |
| **Anomalii hematologice**c (%) | | |  |
| Neutropenie de gradul ≥ 3 | | 41,8 | 73,3 |
| Anemie de gradul ≥ 3 | | 9,9 | 13,7 |
| Trombocitopenie de gradul ≥ 3 | | 2,6 | 4,2 |

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m2, CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m2, PRED=prednison/prednisolon

*a* Reacțiile adverse (toate gradele) care prezintă o incidență mai mare de 10%

*b* Reacții adverse de gradul ≥ 3, cu o incidență mai mare de 5%

*c* Pe baza valorilor obținute la testele de laborator

Într-un studiu de fază IV, prospectiv, multinațional, randomizat, controlat activ și deschis (studiul LPS14201/CARD), 255 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (CPmRC), trataţi anterior, indiferent de succesiune, cu o schemă de tratament care conţine docetaxel și cu un medicament care țintește receptori androgenici (abirateronă sau enzalutamidă, cu progresia bolii în decurs de 12 luni de la inițierea tratamentului), au fost randomizaţi pentru administrarea fie a CABAZITAXELULUI în doză de 25 mg/m2 la interval de 3 săptămâni plus prednison/prednisolon 10 mg pe zi (n=129), fie un medicament care țintește receptori androgenici (abirateronă 1000 mg o dată pe zi plus prednison/prednisolon 5 mg de două ori pe zi sau enzalutamidă 160 mg o dată pe zi) (n=126). Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr), așa cum este definită de către *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). Criteriile finale secundare de evaluare au inclus supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii, răspunsul valorilor PSA și răspunsul tumoral.

Datele demografice și caracteristicile bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. La momentul inițial, vârsta mediană globală a fost de 70 de ani, 95% dintre pacienți au avut scor ECOG PS de 0 până la 1 și un scor median Gleason de 8. Șaizeci și unu la sută (61%) dintre pacienți au avut un tratament anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici după un tratament anterior cu docetaxel.

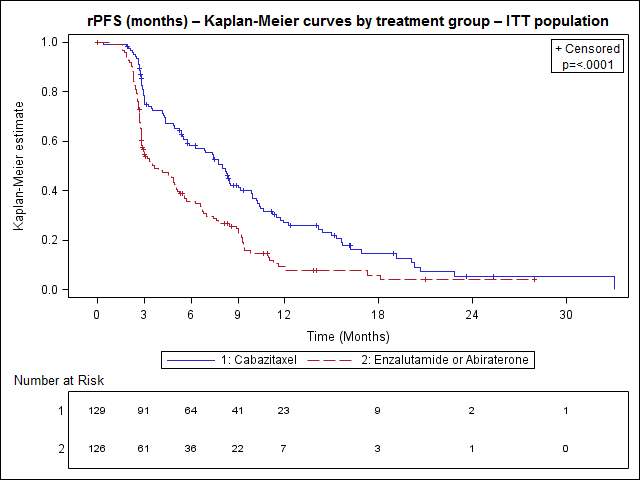
Studiul a atins criteriul final principal de evaluare: SFRr a fost semnificativ prelungită pentru CABAZITAXEL, comparativ cu medicamentele care țintesc receptori androgenici (respectiv 8,0 luni față de 3,7), cu o scădere de 46% a riscului de progresie radiologică, comparativ cu medicamentele care țintesc receptori androgenici (vezi tabelul 6 și figura 2).

Tabelul 6 ­ Eficacitatea CABAZITAXELULUI în studiul CARD în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (analiză în intenție de tratament) – supraviețuirea fără semne de progresie radiologică (SFPr)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | CABAZITAXEL  + prednison/prednisolon  + G-CSF  n=129 | Medicament care țintește RA:  Abirateronă + prednison/prednisolon  sau  Enzalutamidă  n=126 |
| Număr de evenimente la data limită (%) | 95 (73,6%) | 101 (80,2%) |
| SFPr mediană (luni) (IÎ 95%) | 8,0 (5,7 până la 9,2) | 3,7 (2,8 până la 5,1) |
| Risc relativ (RR) (IÎ 95%) | 0,54 (0,40 până la 0,73) | |
| valoarea-p1 | < 0,0001 | |

1test log-rank stratificat, prag de semnificație statistică = 0,05

Figura 2 – Criteriu final principal de evaluare: schema Kaplan-Meier pentru SFP radiologică (populația ITT)



**SFPr (luni) – curbe Kaplan-Meier în funcție de grupul de tratament – populația ITT**

Număr la risc

Enzalutamidă sau abirateronă

Timp (luni)

Estimat Kaplan-Meier

+Cenzurat

Semnele indică datele cenzurate.

Analizele pe subgrupe pentru SFPr pe baza factorilor de stratificare, planificate la randomizare, au evidențiat un risc relativ de 0,61 (IÎ 95%: 0,39 până la 0,96) la pacienții tratați anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici înainte de docetaxel și un risc relativ de 0,48 (IÎ 95%: 0,32 până la 0,70) la pacienții tratați anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici după docetaxel.

CABAZITAXEL a fost statistic superior comparatorilor care țintesc receptori androgenici, pentru fiecare dintre criteriile finale secundare de evaluare cheie, protejate alfa, inclusiv supraviețuirea gloală (13,6 luni în brațul cu CABAZITAXEL, comparativ cu 11,0 luni în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici, RR 0,64, IÎ 95%: 0,46 până la 0,89; p=0,008), supraviețuirea fără progresia bolii (4,4 luni în brațul cu CABAZITAXEL, comparativ cu 2,7 luni în brațul cu medicament care țintește receptori androgenici, RR 0,52; IÎ 95%: 0,40 până la 0,68), răspuns confirmat al valorilor PSA (36,3% pentru brațul cu CABAZITAXEL, comparativ cu 14,3% pentru brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici, p=0,0003) și cel mai bun răspuns tumoral (36,5% pentru brațul cu CABAZITAXEL, comparativ cu 11,5% pentru brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici, p=0,004).

Profilul de siguranță al CABAZITAXELULUI în doză de 25 mg/m2 observat în studiul CARD a fost, în ansamblu, concordant cu cel observat în studiile TROPIC și PROSELICA (vezi pct. 4.8). Incidența evenimentelor adverse de grad ≥ 3 a fost de 53,2% în brațul cu CABAZITAXEL, comparativ cu 46,0% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența evenimentelor adverse grave de grad ≥ 3 a fost de 31,7% în brațul cu CABAZITAXEL, comparativ cu 37,1% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența pacienților care au întrerupt permanent tratamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse a fost de 19,8% în brațul cu CABAZITAXEL, comparativ cu 8,1% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența pacienților care au avut un eveniment advers care a dus la deces a fost de 5,6% în brațul cu CABAZITAXEL, comparativ cu 10,5% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cabazitaxel la toate subgrupele de copii şi adolescenţi pentru indicaţia de cancer de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

Cabazitaxel a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază I/II, multicentric, deschis, efectuat la un total de 39 copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 4 şi 18 ani în partea de fază I a studiului şi cu vârsta cuprinsă între 3 şi 16 ani în partea de fază II a studiului). În partea de fază II, nu a fost demonstrată eficacitatea cabazitaxelului ca monoterapie la copii şi adolescenţi cu gliom pontin intrinsec difuz (GPID) recurent sau refractar sau cu gliom de grad înalt (GGÎ), trataţi cu doza de 30 mg/m2.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

A fost efectuată o analiză privind farmacocinetica în cadrul populaţiei la un număr de 170 pacienţi, incluzând pacienţi cu tumori solide în stadii avansate (n=69), cancer mamar metastatic (n=34) şi cancer de prostată metastatic (n=67). Aceşti pacienţi au fost trataţi cu cabazitaxel în doze de 10 ‑ 30 mg/m2 o dată pe săptămână sau la interval de 3 săptămâni.

Absorbţie

După administrare pe cale intravenoasă cu durata de o oră a 25 mg/m2 cabazitaxel la pacienţi cu cancer de prostată metastatic (n=67), Cmax a fost 226 ng/ml (Coeficient de variaţie (CV): 107%) şi a fost atinsă la sfârşitul perfuziei intravenoase cu durata de o oră (tmax). Valoarea medie a ASC a fost 991 ng.oră/ml (CV: 34%).

Nu a fost observată nicio deviaţie a relaţiei de proporţionalitate cu doza pentru valori de 10 ‑ 30 mg/m² la pacienţi cu tumori solide în stadii avansate (n=126).

Distribuţie

Volumul de distribuţie la starea de echilibru (Vse) a fost 4870 l (2640 l/m² pentru un pacient cu o SC (suprafaţă corporală) medie de 1,84 m2).

*In vitro*, legarea cabazitaxelului de proteinele serice umane a fost de 89‑92% şi nu a fost saturabilă până la 50000 ng/ml, valoare care acoperă concentraţia maximă observată în studiile clinice. Cabazitaxelul se leagă în principal de albuminele serice umane (82,0%) şi de lipoproteinele serice umane (87,9% pentru HDL, 69,8% pentru LDL şi 55,8% pentru VLDL). *In vitro*, raportul între concentraţiile plasmă-sânge la om a variat între 0,90 şi 0,99, indicând o distribuţie egală a cabazitaxelului în sânge şi plasmă.

Metabolizare

Cabazitaxelul este intens metabolizat în ficat (>95%), în principal pe calea izoenzimelor citocromului CYP3A (80% - 90%). Cabazitaxelul este principalul compus circulant din plasma umană. Şapte metaboliţi au fost identificaţi în plasmă (incluzând 3 metaboliţi activi rezultaţi prin O‑demetilare), principalul metabolit reprezentând 5% din expunerea moleculei nemodificate. La om, aproximativ 20 metaboliţi ai cabazitaxelului sunt eliminaţi prin urină şi materiile fecale.

Pe baza studiilor *in vitro*, riscul potenţial de inhibare de către cabazitaxel, la concentraţii plasmatice semnificative din punct de vedere clinic, este posibil faţă de medicamentele care sunt în principal substrat pentru CYP3A.

Cu toate acestea, un studiu clinic efectuat cu cabazitaxel (în doză de 25 mg/m2, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase unice, cu durata de 1 oră) a arătat că nu a modificat concentraţiile plasmatice ale midazolamului, un substrat test al CYP3A. Prin urmare, pentru dozele terapeutice, administrarea la pacienţi a substraturilor CYP3A în asociere cu cabazitaxelul nu este de aşteptat să aibă vreun efect clinic.

Nu există niciun risc potenţial de inhibare a metabolizării medicamentelor care sunt substraturi ale altor enzime CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 şi 2D6) şi niciun risc potenţial de inducere de către cabazitaxel asupra medicamentelor care sunt substraturi ale CYP1A, CYP2C9 şi CYP3A. Cabazitaxelul nu a inhibat *in vitro* principala cale de biotransformare a warfarinei în 7‑hidroxi‑warfarină, cale care este mediată de CYP2C9. Prin urmare, *in vivo* nu este aşteptată nicio interacţiune farmacocinetică a cabazitaxelului cu warfarina.

*In vitro*, cabazitaxelul nu a inhibat proteinele care determină rezistenţă la mai multe medicamente (Multidrug-Resistant Proteins - MRP): MRP1 şi MRP2 sau transportorul de cationi organici (*Organic Cation Transporter* - OCT1). Cabazitaxelul a inhibat transportul glicoproteinei P (gpP) (digoxină, vinblastină), proteinele care determină rezistenţă în cancerul mamar (Breast‑Cancer‑Resistant‑Proteins BCRP) (metotrexat) şi polipeptidul transportor de anioni organici OATP1B3 (octapeptidul colecistochinină - CCK8) la concentraţii de cel puţin 15 ori mai mari faţă de cele observate în evaluările clinice, în timp ce a inhibat transportul OATP1B1 (17-beta estradiol glucuronoconjugat) la concentraţii de numai 5 ori mai mari faţă de cele observate în evaluările clinice. Prin urmare, riscul de interacţiune cu substraturi ale MRP, OCT1, gpP, BCRP şi OATP1B3 este puţin probabil *in vivo* la doza de 25 mg/m2. Riscul de interacţiune cu transportorul OATP1B1 este posibil, mai ales pe durata perfuziei intravenoase (1 oră) şi până la 20 de minute după încetarea perfuziei (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea la pacienţi a 25 mg/m2 [14C]‑cabazitaxel în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, aproximativ 80% din doza administrată a fost eliminată în decursul a 2 săptămâni. Cabazitaxelul este eliminat în principal prin materiile fecale, sub forma a numeroşi metaboliţi (76% din doză), în timp ce eliminarea renală a cabazitaxelului şi a metaboliţilor reprezintă mai puţin de 4% din doză (2,3% sub forma medicamentului nemodificat în urină).

Cabazitaxelul a avut un clearance plasmatic crescut, de 48,5 l/oră (26,4 l/oră/m2 pentru un pacient cu SC medie de 1,84 m2) şi un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare prelungit, de 95 de ore.

Grupe speciale de pacienţi

*Pacienţi vârstnici*

Într-o analiza farmacocinetică a populaţiei efectuată la 70 pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste (57 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 65 şi 75 ani şi 13 pacienţi cu vârsta peste 75 ani), nu a fost observat niciun efect datorat vârstei asupra farmacocineticii cabazitaxelului.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea cabazitaxelului nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

*Insuficienţă hepatică*

Cabazitaxelul este eliminat, în principal, prin metabolizare hepatică.

Un studiu dedicat, efectuat la 43 pacienţi cu neoplasm şi insuficienţă hepatică, nu a evidenţiat nicio influenţă a insuficienţei hepatice uşoare (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 şi ≤ 1,5 x LSVN sau valoarea AST > 1,5 x LSVN) sau moderate (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 şi ≤ 3,0 x LSVN) asupra farmacocineticii cabazitaxelului. Doza maximă tolerată (DMT) de cabazitaxel a fost de 20 mg/m2 şi, respectiv, de 15 mg/m2.

La 3 pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 LSVN), s-a observat o scădere cu 39% a clearance-ului, comparativ cu pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, ceea ce indică un anumit efect al insuficienţei hepatice severe asupra farmacocineticii cabazitaxelului. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, nu a fost stabilită DMT pentru cabazitaxel.

Pe baza datelor privind siguranţa şi tolerabilitatea, doza de cabazitaxel trebuie scăzută la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (vezi pct. 4.2, 4.4). Administrarea Cabazitaxel Accord este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3).

*Insuficienţă renală*

Cabazitaxelul este eliminat în proporţie mică prin rinichi (2,3% din doză). O analiză a farmacocineticii în cadrul populaţiei efectuată la un grup de 170 pacienţi care a inclus 14 pacienţi cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei cuprins în intervalul 30 - 50 ml/min) şi 59 pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei cuprins în intervalul 50 - 80 ml/min) a arătat că insuficienţa renală uşoară până la moderată nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii cabazitaxelului. Acest fapt a fost confirmat de către un studiu de farmacocinetică comparativ, dedicat, efectuat la pacienţi cu neoplasm solid, cu funcţia renală normală (8 pacienţi), cu insuficienţă renală moderată (8 pacienţi) sau cu insuficienţă renală severă (9 pacienţi), cărora li s-au administrat mai multe cicluri de cabazitaxel sub formă de perfuzie intravenoasă unică, în doză de până la 25 mg/m2.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Reacţiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la câini după administrare în doză unică, la interval de 5 zile şi săptămânal, la nivele de expunere mai mici decât nivelele de expunere clinică şi cu posibilă relevanţă pentru utilizarea clinică, au fost necroza arteriolară/periarteriolară a ficatului, hiperplazia canaliculelor biliare şi/sau necroza hepatocelulară (vezi pct. 4.2).

Reacţiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la şobolani în studii privind toxicitatea după doze repetate, la nivele de expunere mai mari decât nivelele de expunere clinică şi cu posibilă relevanţă pentru utilizarea clinică, au fost tulburările oculare caracterizate prin edemul/degenerarea fibrei lentilelor subcapsulare. Aceste efecte au fost parţial reversibile după 8 săptămâni.

Nu au fost efectuate studii clinice cu cabazitaxel privind carcinogenitatea.

Cabazitaxelul nu a indus mutaţii în testul de mutaţie bacteriană reversibilă (Ames). Acesta nu a fost clastogen într-un test *in vitro* asupra limfocitelor umane (nicio inducere a aberaţiei cromozomiale structurale, dar a crescut numărul celulelor poliploide) şi a indus o creştere a micronucleilor în cadrul testului efectuat *in vivo* la şobolani. Aceste manifestări de genotoxicitate (printr-un mecanism aneugen) sunt inerente în raport cu activitatea farmacologică a compusului (inhibă depolimerizarea tubulinei).

Cabazitaxelul nu a afectat performanţele privind activitatea sexuală sau fertilitatea la şobolanii masculi trataţi. Cu toate acestea, în studiile privind toxicitatea după doze repetate, la şobolani au fost observate degenerarea veziculelor seminale şi atrofia tubilor seminiferi la nivelul testiculelor, iar degenerarea testiculară (necroză minimă a epiteliului unistratificat de la nivelul epididimului) a fost observată la câini. Expunerile la animale au fost similare sau mai scăzute faţă de cele semnalate la subiecţii umani trataţi cu doze de cabazitaxel relevante din punct de vedere clinic.

Cabazitaxelul a indus toxicitate embriofetală la femelele de şobolan tratate intravenos o dată pe zi din ziua 6 până în ziua 17 de gestaţie, cu doze care implică toxicitate maternă care a constat în decese fetale şi în greutate fetală medie scăzută asociată cu întârziere a osificării scheletului. Expunerile la animale au fost mai mici decât cele semnalate la subiecţii umani trataţi cu doze de cabazitaxel relevante din punct de vedere clinic. Cabazitaxelul a traversat bariera placentară la şobolani.

La şobolani, cabazitaxelul şi metaboliţii săi au fost excretaţi în laptele matern în cantitate de până la 1,5% din doza administrată pe 24 ore.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Rezultatele studiilor privind evaluarea riscului asupra mediului au indicat că utilizarea cabazitaxelului nu va determina un risc semnificativ asupra mediului acvatic (vezi pct. 6.6 pentru eliminarea reziduurilor medicamentului neutilizat).

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Polisorbat 80

Acid citric

Etanol anhidru

**6.2 Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru prepararea şi administrarea soluţiei perfuzabile.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Flaconul nedeschis

3 ani

După deschidere

Fiecare flacon este de unică folosință şi trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare şi condiţiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare finală în punga/flaconul de perfuzie

Stabilitatea chimică şi fizică a soluţiei perfuzabile a fost demonstrată pentru 8 ore, la temperatura camerei (între 15°C și 30°C), incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de o oră și pentru 48 ore în condiţiile păstrării la frigider, incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de o oră.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele de păstrare şi condiţiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu ar trebui să depăşească 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepţia cazului în care diluarea are loc în condiţii aseptice controlate şi validate.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii de păstrare la temperaturi speciale. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare a medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

3 ml de concentrat în flacon tubular din sticlă incoloră (tip I), închis cu dop din cauciuc siliconizat de culoare gri, de 20 mm (tip I) a cărui suprafață este acoperită cu film din teflon și prevăzut cu sigiliu din aluminiu acoperit cu capac flip-off din plastic violet.

Fiecare cutie conține un flacon de unică folosință.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Cabazitaxel trebuie preparat şi administrat numai de personal instruit în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele care fac parte din personalul medical nu trebuie să manipuleze medicamentul. Similar altor medicamente antineoplazice, manipularea şi prepararea soluţiilor de cabazitaxel trebuie efectuată cu precauţie, luând în considerare utilizarea de dispozitive de izolare, echipament personal de protecţie (de exemplu mănuşi) şi proceduri de preparare. Dacă cabazitaxel, în timpul oricărei etape a manipulării sale, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă şi săpun din abundenţă. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundenţă.

Pregătire pentru administrare intravenoasă .

A NU SE utiliza împreună cu alte medicamente ce conțin cabazitaxel într-o concentrație diferită. Cabazitaxel Accord conține 20 mg/ml de cabazitaxel (volum extractibil cel puțin 3 ml).

Fiecare flacon este de unică folosință și trebuie utilizat imediat. Aruncaţi orice soluţie neutilizată.

Pot fi necesare mai multe flacoane de Cabazitaxel Accord pentru a administra doza prescrisă.

Procesul de diluare trebuie efectuat printr-o procedură aseptică pentru prepararea soluţiei pentru perfuzie.

|  |  |
| --- | --- |
| **Prepararea soluţiei perfuzabile** |  |
| **Pasul 1** | |
| Se extrage în mod aseptic volumul necesar de Cabazitaxel Accord (ce conține 20 mg/ml de cabazitaxel), cu o seringă gradată, prevăzută cu un ac. De exemplu o doză de 45 mg cabazitaxel necesită 2,25 ml deCabazitaxel Accord. | concentrat 20 mg / ml |
| **Pasul 2**  Se injectează într-un recipient pentru perfuzie care nu este fabricat cu PVC, care conţine fie soluţie de glucoză 5%, fie soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Concentraţia soluţiei perfuzabile trebuie să fie cuprinsă între 0,10 mg/ml şi 0,26 mg/ml. | Soluţie de glucoză 5% sau soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)  Cantitate necesară de concentrat |
| **Pasul 3**  Se scoate seringa şi se amestecă manual conţinutul pungii sau flaconului de perfuzie, prin mişcări de rotaţie.  Soluția perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră. |  |
| **Pasul 4**  Similar tuturor medicamentelor administrate parenteral, soluţia perfuzabilă rezultată trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Deoarece soluţia perfuzabilă este suprasaturată, poate cristaliza în timp. În acest caz, soluţia nu trebuie utilizată şi trebuie aruncată. |  |

Soluţia perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, perioadele de păstrare pot fi mai mari în condiţiile specifice menţionate la pct. 6.3.

În timpul administrării, se recomandă utilizarea unui filtru cu dimensiunea nominală a porilor de 0,22 micrometri (menţionat, de asemenea, ca 0,2 micrometri) pe linia de perfuzie.

Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru prepararea şi administrarea cabazitaxel.

Cabazitaxel nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament, cu excepţia celor menţionate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039, Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/20/1448/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 28 august 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

24/05/2022

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**ANEXA II**

**A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040, Spania

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Lutomierska 50, Pabianice,

95-200, Polonia

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola

Olanda

Accord Healthcare single member S.A.

64th Km National Road Athens, Lamia,

Schimatari, 32009,

Grecia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

cabazitaxel

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un ml conţine cabazitaxel 20 mg.

Un flacon cu 3 ml conţine cabazitaxel 60 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conține

Polisorbat 80

Acid citric

Etanol

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

60 mg/3 ml

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Destinat exclusiv unei singure utilizări

Pentru administrare pe cale intravenoasă după diluare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

CITOTOXIC

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a soluţiei diluate.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039, Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/20/1448/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrat steril

i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

60 mg/3 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

CITOTOXIC

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

cabazitaxel

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Cabazitaxel Accord şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Cabazitaxel Accord

3. Cum să utilizaţi Cabazitaxel Accord

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Cabazitaxel Accord

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Cabazitaxel Accord şi pentru ce se utilizează**

Numele acestui medicament este Cabazitaxel Accord. Denumirea sa comună este cabazitaxel. El aparţine unui grup de medicamente denumite „taxani”, utilizate pentru a trata cancerul.

Cabazitaxel Accord este utilizat pentru a trata adulții cu cancer de prostată care a progresat după alt tratament chimioterapic. El acţionează prin oprirea creşterii şi multiplicării celulelor.

De asemenea, ca parte a tratamentului dumneavoastră, veţi lua pe cale orală, în fiecare zi, un medicament corticosteroid (prednison sau prednisolon). Adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru informaţii privind acest al doilea medicament.

**2. Ce trebuie să ştiţi** **înainte să vi se administreze** **Cabazitaxel Accord**

**Nu utilizaţi Cabazitaxel Accord dacă:**

* sunteţi alergic (hipersensibil) la cabazitaxel, la alţi taxani sau la polisorbat 80 sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
* numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic (numărul de neutrofile mai mic sau egal cu 1500/mm3),
* aveţi funcţia ficatului afectată sever,
* vi s-a administrat recent sau urmează să vi se administreze un vaccin împotriva febrei galbene.

Nu trebuie să vi se administreze tratament cu Cabazitaxel Accord dacă oricare dintre situaţiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteţi sigur, adresaţi-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Cabazitaxel Accord.

**Atenţionări şi precauţii**

Înaintea fiecărei administrări de Cabazitaxel Accord, trebuie să vi se efectueze analize de sânge pentru a se verifica dacă aveţi un număr suficient de celule sanguine, iar ficatul şi rinichii dumneavoastră funcţionează suficient de bine pentru a urma tratamentul cu Cabazitaxel Accord.

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă:

* aveţi febră. În timpul tratamentului cu Cabazitaxel Accord este mult mai probabil ca numărul de celule albe din sângele dumneavoastră să scadă. Medicul dumneavoastră va monitoriza rezultatele analizelor din sângele dumneavoastră şi starea dumneavoastră generală pentru a identifica semne de infecţie. Acesta vă poate recomanda alte medicamente pentru a menţine numărul celulelor din sângele dumneavoastră. Persoanele cu număr scăzut al celulelor din sânge pot face infecţii care pun viaţa în pericol. Cel mai precoce semn de infecţie poate fi febra, prin urmare, dacă prezentaţi febră, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.
* aţi avut vreodată orice tip de alergie. În timpul tratamentului cu Cabazitaxel Accord pot să apară reacţii alergice grave.
* aveţi diaree severă sau aveţi diaree care durează de multă vreme, aveţi senzaţie de rău (greaţă) sau stare de rău (vărsături). Oricare dintre aceste evenimente poate determina deshidratare severă. Medicul dumneavoastră va putea considera necesar să vă trateze.
* aveţi senzaţie de amorţeli, furnicături, arsură sau sensibilitate scăzută la nivelul mâinilor sau picioarelor.
* aveţi orice probleme de sângerare la nivelul intestinului sau modificări de culoare a scaunului sau dureri de stomac. Dacă sângerarea sau durerile sunt severe, medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu Cabazitaxel Accord, deoarece Cabazitaxel Accord poate creşte riscul de sângerare sau de apariţie a unor găuri în peretele intestinului.
* aveţi probleme cu rinichii.
* apar îngălbenire a pielii și a ochilor, urină închisă la culoare, greață (senzație de rău) sau vărsături severe, deoarece pot fi semne sau simptome ale unor probleme cu ficatul.
* prezentaţi o creştere sau scădere semnificativă a volumului urinar zilnic.
* prezentaţi sânge în urină.

Dacă oricare dintre situaţiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate micşora doza de Cabazitaxel Accord sau poate opri tratamentul.

**Cabazitaxel Accord împreună cu alte medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală. Acest lucru este necesar, deoarece unele medicamente pot influenţa modul în care acţionează Cabazitaxel Accord sau Cabazitaxel Accord poate influenţa modul în care acţionează alte medicamente. Aceste medicamente includ următoarele:

* ketoconazol, rifampicină (pentru infecţii);
* carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină (pentru convulsii);
* preparate din plante medicinale care conţin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (remediu naturist pentru depresie şi alte afecţiuni);
* statine (cum sunt simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina sau pravastatina) (pentru scăderea colesterolului din sângele dumneavoastră);
* valsartan (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale);
* repaglinidă (pentru tratamentul diabetului zaharat).

Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra vaccinuri în timpul tratamentului cu Cabazitaxel Accord.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

Cabazitaxel Accord nu trebuie utilizat la femei.

Utilizaţi un prezervativ în timpul actului sexual dacă partenera dumneavoastră este sau ar putea rămâne gravidă. Cabazitaxel Accord poate fi prezent în spermă şi poate afecta fătul. Sunteţi sfătuit să nu încercaţi să procreaţi în timpul tratamentului şi până la 4 luni după tratament şi să cereţi sfatul privind conservarea spermei înainte de tratament, deoarece Cabazitaxel Accord poate afecta fertilitatea la bărbaţi.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Vă puteţi simţi obosit sau ameţit în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă acest lucru se întâmplă, nu conduceţi vehicule sau folosiţi orice unelte sau utilaje, înainte de a vă simţi mai bine.

**Cabazitaxel Accord conţine etanol (alcool etilic)**

Acest medicament conține 1185 mg de alcool (etanol) echivalent cu 395 mg/ml.

Cantitatea per flacon din acest medicament este echivalentă cu 30 ml de bere sau 12 ml de vin.

Cantitatea de alcool din acest medicament nu determină efecte la adulți și adolescenți, iar efectele la copii nu par a fi semnificative. Poate determina anumite efecte la copiii mici, de exemplu senzație de somnolență.

Acoolul din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament poate fi nociv persoanelor care suferă de alcoolism.

A se lua în considerare în cazul femeilor gravide sau care alăptează, al copiilor și al grupelor cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli heptice sau epilepsie.

**3. Cum să utilizaţi** **Cabazitaxel Accord**

**Instrucţiuni de utilizare**

Înainte de a utiliza Cabazitaxel Accord vi se vor administra medicamente împotriva alergiilor pentru a reduce riscul de reacţii alergice.

* Cabazitaxel Accord vă va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală.
* Cabazitaxel Accord trebuie preparat (diluat) înainte de administrare. În acest prospect sunt furnizate informaţii practice pentru medici, asistente medicale şi farmacişti privind manipularea şi administrarea Cabazitaxel Accord.
* Cabazitaxel Accord vă va fi administrat în spital prin picurare (perfuzie) într-o venă (administrare intravenoasă) timp de aproximativ o oră.
* De asemenea, ca parte a tratamentului dumneavoastră, veţi lua un medicament corticosteroid (prednison sau prednisolon) pe cale orală, în fiecare zi.

**Cât de mult şi cât de des vi se va administra tratamentul**

* Doza uzuală depinde de suprafaţa dumneavoastră corporală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeţei corporale în metri pătraţi (m2) şi va determina doza care trebuie să vi se administreze.
* În mod obişnuit, vi se va administra o perfuzie la interval de 3 săptămâni.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul va discuta despre acestea cu dumneavoastră şi vă va explica potenţialele riscuri şi beneficii ale tratamentului dumneavoastră.

**Adresaţi-vă imediat unui medic dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse:**

* febră (temperatură crescută a corpului). Aceasta este frecventă (poate apărea până la 1 din 10 persoane).
* pierdere severă a lichidelor din organism (deshidratare). Aceasta este frecventă (poate apărea la 1 din 10 persoane). Poate să apară dacă aveţi diaree severă sau diaree care durează de mult timp sau febră sau dacă aveţi o stare de rău (vărsături).
* dureri severe de stomac sau dureri de stomac care nu trec. Pot să apară dacă aveţi o gaură la nivelul stomacului, tubului prin care trec alimentele spre stomac, intestinului subţire sau intestinului gros (perforaţie gastro-intestinală). Aceasta poate duce la deces.

Dacă oricare dintre situaţiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

**Alte reacţii adverse includ:**

**Foarte frecvente** (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

* scădere a numărului de celule roşii din sânge (anemie) sau celule albe din sânge (importante pentru combaterea infecţiilor)
* scădere a numărului de plachete sanguine (care determină un risc crescut de sângerare)
* pierdere a poftei de mâncare (anorexie)
* disconfort gastric, incluzând senzaţie de rău (greaţă), stare de rău (vărsături), diaree sau constipaţie
* dureri de spate
* sânge în urină
* senzaţie de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie.

**Frecvente** (pot apărea la 1 din 10 persoane):

* modificări ale gustului
* senzație de lipsă de aer
* tuse
* durere abdominală
* cădere temporară a părului (în cele mai multe cazuri, creșterea normală a părului trebuie să se reia)
* dureri articulare
* infecţii urinare
* scădere importantă a numărului celulelor albe din sânge, asociată cu febră şi infecţii
* senzaţie de amorţeală, furnicături, arsură sau sensibilitate scăzută la nivelul mâinilor şi picioarelor
* ameţeli
* dureri de cap
* scădere sau creştere a tensiunii arteriale
* senzaţie de disconfort la nivelul stomacului, arsuri în capul pieptului sau eructaţii (eliminare a gazelor din stomac prin cavitatea bucală)
* dureri de stomac
* hemoroizi
* spasme musculare
* urinare dureroasă sau frecventă
* incontinenţă urinară
* boli sau probleme de rinichi
* ulceraţii la nivelul gurii sau buzelor
* infecţii sau risc de infecţii
* creştere a valorii zahărului din sânge
* insomnie
* stare de confuzie mintală
* senzaţie de anxietate
* senzaţie anormală sau pierdere a sensibilităţii sau dureri la nivelul mâinilor şi picioarelor
* tulburări de echilibru
* bătăi rapide sau neregulate ale inimii
* cheaguri de sânge la nivelul picioarelor sau în plămâni
* înroşire trecătoare a pielii feţei şi gâtului
* dureri la nivelul gurii sau gâtului
* sângerare la nivelul anusului
* disconfort,slăbiciune sau durere musculară
* umflare la nivelul gleznelor sau picioarelor
* frisoane
* afectare a unghiilor (vi se modifică culoarea unghiilor; posibilitate ca unghiile să se desprindă).

**Mai puţin frecvente** (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane):

* scădere a concentrației potasiului din sânge
* zgomote în urechi
* senzație de căldură la nivelul pielii
* înroșire a pielii
* inflamaţia vezicii urinare, care poate să apară atunci când vezica dumneavoastră a fost expusă anterior la tratament prin iradiere (cistită determinată de fenomenul de reactivare a efectului iradierii).

**Cu frecvenţă necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

* boală pulmonară interstiţială (inflamaţie a plămânilor care provoacă tuse şi dificultăţi la respiraţie).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Cabazitaxel Accord**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După deschidere

Fiecare flacon este de unică folosință și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare şi condiţiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare finală în punga/flaconul de perfuzie

Stabilitatea chimică şi fizică a soluţiei perfuzabile a fost demonstrată pentru 8 ore, la temperatura camerei (între 15°C și 30°C), incluzând timpul de perfuzare intravenoasă de o oră, și pentru 48 ore în condiţiile păstrării la frigider, incluzând timpul de perfuzare intravenoasă de o oră.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele de păstrare şi condiţiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu ar trebui să depăşească 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepţia cazului în care diluarea are loc în condiţii aseptice controlate şi validate.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Cabazitaxel Accord**

Substanţa activă este cabazitaxelul. Un ml concentrat conţine cabazitaxel 20 mg. Fiecare flacon de 3 ml conţine cabazitaxel 60 mg.

Celelalte componente sunt polisorbat 80, acid citric și etanol anhidru (vezi pct. 2, „Cabazitaxel Accord conţine etanol (alcool etilic)”).

**Cum arată Cabazitaxel Accord şi conţinutul ambalajului**

Cabazitaxel Accord se prezintă sub formă de concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluţie incoloră până la galben pal sau galben-maroniu.

Este furnizat într-un flacon din sticlă incoloră de 6 ml, de unică folosință cu un volum extractibil de 3 ml de concentrat.

Mărimea ambalajului:

Fiecare cutie conține un singur flacon destinat unei singure utilizări.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a planta, Barcelona,

08039 Barcelona, Spania

**Fabricantul**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040, Spania

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200

Polonia

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola

Olanda

Accord Healthcare single member S.A.

64th Km National Road Athens, Lamia,

Schimatari, 32009,

Grecia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

|  |  |
| --- | --- |
| 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 Α.Ε.  Tel: +30 210 7488 821 |

**Acest prospect a fost revizuit în**.

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii**

**INFORMAŢII PRACTICE PENTRU MEDICII ŞI PROFESIONIŞTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂŢII PRIVIND PREPARAREA, ADMINISTRAREA ŞI MANIPULAREA CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml CONCENTRAT PENTRU SOLUŢIE PERFUZABILĂ**

Aceste informaţii completează punctele 3 şi 5 pentru utilizator.

Este important să citiţi întregul conţinut al acestei proceduri înainte de prepararea soluţiei perfuzabile.

**Incompatibilităţi**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor utilizate pentru diluare.

**Perioada de valabilitate şi precauţii speciale pentru păstrare**

Pentru cutia cu Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După deschidere

Fiecare flacon este de unică folosință și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare şi condiţiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

**După diluarea finală în punga/flaconul de perfuzie**

Stabilitatea fizică şi chimică a soluţiei perfuzabile a fost demonstrată pentru o perioadă de 8 ore, la temperatura camerei (15°C - 30°C), incluzând timpul de 1 oră alocat administrării perfuziei i.v. şi pentru 48 ore la frigider, incluzând timpul de 1 oră alocat administrării perfuziei i.v.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele de păstrare şi condiţiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepţia cazului în care diluarea are loc în condiţii aseptice controlate şi validate.

**Precauţii privind prepararea şi administrarea**

Ca şi în cazul altor medicamente antineoplazice, manipularea şi prepararea soluţiei Cabazitaxel Accord trebuie efectuată cu prudenţă, luând în considerare utilizarea unor dispozitive de izolare, echipamentul personal de protecţie (de exemplu mănuşi) şi procedurile de preparare.

Dacă medicamentul Cabazitaxel Accord, în timpul oricărei etape a manipulării sale, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă şi săpun din abundenţă. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundenţă.

Cabazitaxel Accord trebuie preparat şi administrat numai de personal instruit în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele care fac parte din personalul medical nu trebuie să îl manipuleze.

**Etapele preparării**

A NU SE utiliza acest medicament împreună cu alte medicamente ce conțin cabazitaxel într-o concentrație diferită. Cabazitaxel Accord conține 20 mg/ml de cabazitaxel (volum extractibil cel puțin 3 ml).

Fiecare flacon este de unică folosință și trebuie utilizat imediat. Aruncaţi orice soluţie neutilizată.

Pot fi necesare mai multe flacoane de Cabazitaxel Accord pentru a administra doza prescrisă.

Procesul de diluare trebuie efectuat printr-o procedură aseptică pentru prepararea soluţiei pentru perfuzie.

**Prepararea soluţiei perfuzabile**

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| **Pasul 2: A doua diluare (finală) pentru perfuzie** | |
| **Pasul 1**  Extrageţi în mod aseptic volumul necesar de Cabazitaxel Accord (ce conține 20 mg/ml de cabazitaxel) cu o seringă gradată, prevăzută cu un ac. De exemplu o doză de 45 mg cabazitaxel necesită 2,25 ml de Cabazitaxel Accord. | Concentrat 20 mg/ml  concentrate-solvent mixture  concentrate-solvent mixture |
| **Pasul 2**  Injectaţi într-un recipient pentru perfuzie care nu este fabricat cu PVC, care conţine fie soluţie de glucoză 5%, fie soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Concentraţia soluţiei perfuzabile trebuie să fie cuprinsă între 0,10 mg/ml şi 0,26 mg/ml. | Soluţie de glucoză 5% sau soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)  Cantitate necesară de concentrat |
| **Pasul 3**  Scoateţi seringa şi amestecaţi manual conţinutul pungii sau flaconului de perfuzie, prin mişcări de rotaţie.  Soluția perfuzabilă este o soluție incoloră limpede. |  |
| **Pasul 4**  Similar tuturor medicamentelor administrate parenteral, soluţia perfuzabilă rezultată trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Deoarece soluţia perfuzabilă este suprasaturată, poate cristaliza în timp. În acest caz, soluţia nu trebuie utilizată şi trebuie aruncată. |  |

Soluţia perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Informațiile privind **perioada de valabilitate şi precauţiile speciale pentru păstrare sunt prezentate mai sus**.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**Mod de administrare**

Cabazitaxel Accord se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de o oră.

În timpul administrării, se recomandă utilizarea unui filtru cu dimensiunea nominală a porilor de 0,22 micrometri (menţionat, de asemenea, ca 0,2 micrometri) pe linia de perfuzie.

Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru prepararea şi administrarea Cabazitaxel Accord.