|  |
| --- |
| Tento dokument je schválená informácia o lieku Cabazitaxel Accord a sú v ňom sledované zmeny od predchádzajúceho postupu, ktoré ovplyvnili informáciu o lieku (EMEA/H/C/005178/N/0010).  Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabazitaxel-accord |

**PRÍLOHA I**

**Súhrn charakteristických vlastností lieku**

**1. NÁZOV LIEKU**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infúzny koncentrát

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg kabazitaxelu.

Jedna injekčná liekovka s 3 ml koncentrátu obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Výsledný roztok obsahuje 395 mg/ml bezvodého etanolu a jedna 3 ml injekčná liekovka tak obsahuje 1185 mg bezvodého etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry bezfarebný až bledožltý alebo žltohnedý roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Cabazitaxel Accord v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom je indikovaný na liečbu dospelým pacientom s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečení režimom obsahujúcim docetaxel (pozri časť 5.1).

* 1. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Použitie kabazitaxelu sa má obmedziť na jednotky špecializované na podávanie cytostatík a má sa podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorovej chemoterapie. K dispozícii musia byť prostriedky a zariadenie na liečbu závažných hypersenzitívnych reakcií ako hypotenzia a bronchospazmus (pozri časť 4.4).

Premedikácia

Na zmiernenie rizika a závažnosti hypersenzitívnych reakcií sa musí vykonať minimálne 30 minút pred každým podaním kabazitaxelu odporúčaný premedikačný režim s nasledujúcimi intravenóznymi liekmi:

• antihistaminikum (dexchlorfeniramín 5 mg alebo difenhydramín 25 mg alebo ich ekvivalenty),

• kortikosteroid (dexametazón 8 mg alebo jeho ekvivalent) a

• H2 antagonista (ranitidín alebo jeho ekvivalent) (pozri časť 4.4).

Odporúča sa antiemetická profylaxia a podľa potreby sa môže podávať perorálne alebo intravenózne.

Počas liečby je nutné zabezpečiť primeranú hydratáciu pacienta, aby sa predišlo komplikáciám ako je renálne zlyhanie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka kabazitaxelu je 25 mg/m2 podávaná v 1-hodinovej intravenóznej infúzii každé 3 týždne v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 10 mg podávaným denne perorálne počas celého trvania liečby.

*Úpravy dávky*

Ak sa u pacienta vyskytnú nasledujúce nežiaduce účinky, dávka sa musí upraviť (stupnica podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabuľka 1 – Odporúčané úpravy dávky kvôli nežiaducim účinkom u pacientov liečených kabazitaxelom

|  |  |
| --- | --- |
| **Nežiaduce reakcie** | **Úprava dávky** |
| Prolongovaná neutropénia stupňa ≥3 (dlhšie ako 1 týždeň) napriek primeranej liečbe vrátane G‑CSF | Odložte liečbu pokiaľ počet neutrofilov nebude >1500 buniek/mm3, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m2 na 20 mg/m2. |
| Febrilná neutropénia alebo neutropenická infekcia | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší alebo nevylieči a pokiaľ počet neutrofilov nebude >1500 buniek/mm3, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m2 na 20 mg/m2. |
| Hnačka stupňa ≥3 alebo pretrvávajúca hnačka napriek primeranej liečbe vrátane náhrady tekutín a elektrolytov | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší alebo nevylieči, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m2 na 20 mg/m2. |
| Periférna neuropatia stupňa >2 | Odložte liečbu pokiaľ sa stav nezlepší, potom zredukujte dávku kabazitaxelu z 25 mg/m2 na 20 mg/m2. |

Ak sa u pacientov vyskytne akýkoľvek z týchto nežiaducich účinkov pri dávke 20 mg/m2, je potrebné zvážiť ďalšiu redukciu dávky na 15 mg/m2 alebo ukončenie liečby kabazitaxelom. Údaje u pacientov s dávkou menšou ako 20 mg/m2 sú obmedzené.

*Súbežné používanie iných liekov*

Je potrebné zabrániť súbežnému používaniu liekov, ktoré sú silnými induktormi alebo silnými inhibítormi CYP3A. Ak je však potrebné pacientom podávať súbežne silný CYP3A inhibítor, musí sa zvážiť 25 % zníženie dávky kabazitaxelu (pozri časti 4.4 a 4.5).

*Osobitné skupiny pacientov*

*Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Kabazitaxel je extenzívne metabolizovaný v pečeni. Pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín >1 až ≤1,5-krát horná hranica normy [ULN] alebo aspartátaminotransferázou [AST] >1,5-krát ULN) sa má dávka kabazitaxelu znížiť na 20 mg/m2. Kabazitaxel sa má podávať pacientom s miernou poruchou funkcie pečene s opatrnosťou a za starostlivého sledovania bezpečnosti.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene (celkový bilirubín >1,5 až ≤3-krát ULN) bola maximálna tolerovaná dávka (MTD) 15 mg/m2. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých sa predpokladá liečba kabazitaxelom, dávka nesmie presiahnuť 15 mg/m2. Avšak k dispozícii sú iba obmedzené údaje o účinnosti tejto dávky.

Cabazitaxel Accord sa nemá podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín >3-krát ULN) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Kabazitaxel sa vylučuje obličkami iba minimálne. U pacientov s poruchou funkcie obličiek bez potreby hemodialýzy nie je nutná žiadna úprava dávky. Pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (klírens kreatinínu (CLCR <15 ml/min/1,73 m2) by podľa ich stavu a obmedzeného množstva dostupných údajov mali byť liečení s opatrnosťou a počas liečby pozorne sledovaní (pozri časti 4.4 a 5.2).

*Starší pacienti*

Pri používaní kabazitaxelu u starších pacientov sa neodporúčajú špecifické úpravy dávky (pozri tiež časti 4.4, 4.8 a 5.2).

*Pediatrická populácia*

Použitie kabazitaxelu sa netýka pediatrickej populácie.

Bezpečnosť a účinnosť kabazitaxelu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Cabazitaxel Accord je určený na intravenózne použitie.

Pokyny na prípravu a podanie lieku, pozri časť 6.6.

Nesmú sa používať PVC infúzne vaky a polyuretánové infúzne súpravy.

Kabazitaxel sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

**4.3 Kontraindikácie**

* + - * Precitlivenosť na kabazitaxel, na iné taxány, na polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
      * Počet neutrofilov menej ako 1500/mm3.
      * Ťažká porucha funkcie pečene (celkový bilirubín >3-krát ULN).
      * Súbežná vakcinácia vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Hypersenzitívne reakcie

Pred začatím liečby infúznym roztokom kabazitaxelu musia byť všetci pacienti premedikovaní (pozri časť 4.2).

Pacienti musia byť pozorne sledovaní pre hypersenzitívne reakcie predovšetkým počas prvej a druhej infúzie. Hypersenzitívne reakcie sa môžu objaviť v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie kabazitaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky a zariadenia na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Môžu sa vyskytnúť závažné reakcie a môžu zahŕňať generalizovaný erytém/vyrážku, hypotenziu, bronchospazmus. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú okamžité ukončenie liečby kabazitaxelom a vhodnú liečbu. U pacientov s hypersenzitívnou reakciou, sa musí liečba kabazitaxelom ukončiť (pozri časť 4.3).

Útlm kostnej drene

Môže sa vyskytnúť útlm kostnej drene prejavujúci sa ako neutropénia, anémia, trombocytopénia alebo pancytopénia (pozri nižšie časť 4.4 „Riziko neutropénie“ a „Anémia“).

Riziko neutropénie

Podľa pokynov Americkej spoločnosti pre klinickú onkológiu (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) a/alebo aktuálnych inštitucionálnych pokynov môžu pacienti liečení kabazitaxelom dostávať profylakticky G‑CSF na zníženie rizika alebo zvládnutie komplikácií spojených s neutropéniou (prolongovaná neutropénia, febrilná neutropénia alebo neutropenická infekcia).

Primárna profylaxia G-CSF sa má zvážiť u pacientov s vysoko rizikovými klinickými faktormi (vek vyšší ako 65 rokov, zlý zdravotný stav, predchádzajúce epizódy febrilnej neutropénie, extenzívna rádioterapia, nedostatočná výživa, alebo iné závažné komorbidity), ktoré ich predisponujú na zvýšený výskyt komplikácií z prolongovanej neutropénie. Ukázalo sa, že používanie G‑CSF znižuje výskyt a závažnosť neutropénie.

Neutropénia je najčastejším nežiaducim účinkom kabazitaxelu (pozri časť 4.8). Je nevyhnutné monitorovať kompletný krvný obraz každý týždeň počas prvého cyklu liečby a pred každým cyklom liečby, aby bolo v prípade potreby možné upraviť dávkovanie.

Ak sa pri správne nastavenej liečbe vyskytne febrilná neutropénia alebo prolongovaná neutropénia, dávku je potrebné znížiť (pozri časť 4.2).

Liečba sa môže u pacientov obnoviť, iba ak počet neutrofilov bude opäť ≥1500/mm3 (pozri časť 4.3).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Príznaky ako bolesť a citlivosť brucha, horúčka, pretrvávajúca zápcha, hnačka, s neutropéniou alebo bez neutropénie, môžu byť prvotnými prejavmi závažnej gastrointestinálnej toxicity a musia sa bezodkladne vyšetriť a príslušne liečiť. Môže byť potrebné liečbu kabazitaxelom odložiť alebo ukončiť.

*Riziko nauzey, vracania, hnačky a dehydratácie*

Ak dostane pacient po podaní kabazitaxelu hnačku, môže sa liečiť bežne používanými liekmi proti hnačke. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na rehydratáciu pacienta. Častejšie sa hnačka môže vyskytnúť u pacientov, ktorí absolvovali rádioterapiu v oblasti brucha a panvy. Dehydratácia sa častejšie vyskytuje u pacientov, ktorí sú starší ako 65 rokov. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na rehydratáciu pacientov a monitorovať a upravovať hladiny elektrolytov v sére, predovšetkým draslíka. Pri hnačke stupňa ≥3 môže byť potrebné odložiť liečbu alebo znížiť dávku (pozri časť 4.2). Ak pacienti trpia nauzeou alebo vracaním, môžu sa liečiť bežne používanými antiemetikami.

*Riziko ťažkých gastrointestinálnych reakcií*

U pacientov liečených kabazitaxelom bolo hlásené gastrointestinálne (GI) krvácanie a perforácia, ileus, kolitída, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). Opatrnosť sa odporúča najmä pri liečbe pacientov s rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií: u pacientov s neutropéniou, u starších pacientov, u pacientov súčasne užívajúcich NSAID, s antiagregačnou alebo antikoagulačnou liečbou a u pacientov, ktorí majú v anamnéze rádioterapiu panvy alebo gastrointestinálne ochorenie ako je ulcerácia alebo GI krvácanie.

Periférna neuropatia

U pacientov liečených kabazitaxelom sa pozorovali prípady periférnej neuropatie, periférnej senzorickej neuropatie (napr. parestézia, dyzestézia) a periférnej motorickej neuropatie. Pacientov liečených kabazitaxelom je potrebné poučiť, aby informovali svojho lekára o výskyte príznakov neuropatie ako je bolesť, pálenie, brnenie, necitlivosť alebo slabosť pred pokračovaním liečby. Lekár musí posúdiť prítomnosť alebo zhoršenie neuropatie pred každou liečbou. Liečba sa musí odložiť, kým sa príznaky nezlepšia. Ak pretrváva periférna neuropatia stupňa >2, musí sa dávka kabazitaxelu zredukovať z 25 mg/m2 na 20 mg/m2 (pozri časť 4.2).

Anémia

U pacientov liečených kabazitaxelom sa pozorovala anémia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby kabazitaxelom sa musí skontrolovať hemoglobín a hematokrit a zistiť, či pacienti vykazujú prejavy a príznaky anémie alebo straty krvi. U pacientov s hemoglobínom <10 g/dl sa odporúča opatrnosť a v prípade klinickej indikácie je potrebné urobiť vhodné opatrenia.

Riziko renálneho zlyhania

Prípady poruchy funkcie obličiek boli hlásené v súvislosti so sepsou, ťažkou dehydratáciou spôsobenou hnačkou, vracaním a obštrukčnou uropatiou. Bolo pozorované zlyhanie obličiek, vrátane fatálnych prípadov. Je potrebné urobiť príslušné opatrenia na identifikáciu príčiny a intenzívne liečiť pacientov, ak sa to vyskytne.

Počas liečby kabazitaxelom sa má zabezpečiť adekvátna hydratácia. Pacient musí byť poučený, aby ihneď oznámil výraznú zmenu v dennom objeme moču. Koncentráciu kreatinínu v sére je nutné zmerať na začiatku liečby, pri každom krvnom obraze a vždy, keď pacient oznámi zmenu v objeme moču. Liečbu kabazitaxelom je nutné ukončiť v prípade akéhokoľvek zhoršenia funkcie až zlyhania obličiek ≥ stupeň 3 podľa CTCAE 4.0.

Respiračné poruchy

Boli hlásené prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy a intersticiálneho ochorenia pľúc, ktoré môžu byť spojené s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8).

Pokiaľ sa rozvinú nové alebo sa zhoršia súčasné pľúcne príznaky, pacienti musia byť starostlivo sledovaní, ihneď vyšetrení a vhodným spôsobom liečení. Odporúča sa prerušiť liečbu kabazitaxelom do tej doby, kým je k dispozícii diagnóza. Včasné použitie podporných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínosy obnovenia liečby kabazitaxelom sa musia starostlivo zhodnotiť.

Riziko srdcovej arytmie

Zaznamenali sa srdcové arytmie, najčastejšie tachykardia a atriálna fibrilácia (pozri časť 4.8).

Starší pacienti

Starší pacienti (≥65 rokov) majú zvýšenú pravdepodobnosť výskytu nežiaducich reakcií vrátane neutropénie a febrilnej neutropénie (pozri časť 4.8).

Pacienti s poškodením pečene

Liečba liekom Cabazitaxel Accord je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín >3-krát ULN) (pozri časti 4.3 a 5.2).

Dávka sa musí znížiť pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín >1 až ≤1,5-krát ULN alebo AST >1,5-krát ULN) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A inhibítorov, pretože môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5). Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silným CYP3A inhibítorom, musí sa zvážiť dôsledné sledovanie toxicity a zníženie dávky kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A induktorov, pretože môžu znížiť plazmatické koncentrácie kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 1185 mg etanolu (alkohol) v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 395 mg/ml. Množstvo v každej injekčnej liekovke tohto lieku zodpovedá 30 ml piva alebo 12 ml vína.

Je nepravdepodobné, že množstvo alkoholu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých a dospievajúcich, ani že alkohol bude mať pozorovateľný vplyv na deti.

Môže mať nejaké účinky na mladšie deti, napríklad ospalosť. Alkohol v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov. Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak užívate iné lieky.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dávka 60 mg tohto lieku podávaná dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 17 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 2,8 mg/100 ml. Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Antikoncepčné opatrenia

Muži majú počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby kabazitaxelom používať anikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6).

**4.5 Liekové a iné interakcie**

*In vitro* štúdie ukázali, že kabazitaxel je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A (80 % až 90 %) (pozri časť 5.2).

Inhibítory CYP3A

Opakované podávanie ketokonazolu (400 mg raz denne), silného CYP3A inhibítora, viedlo k 20 % zníženiu klírensu kabazitaxelu zodpovedajúcemu 25 % nárastu AUC. Preto je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A inhibítorov (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycín, vorikonazol), keďže sa môže vyskytnúť zvýšenie plazmatických koncentrácií kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie aprepitantu, stredne silného CYP3A inhibítora, neovplyvnilo klírens kabazitaxelu.

Induktory CYP3A

Opakované podávanie rifampicínu (600 mg raz denne), silného CYP3A induktora, viedlo k 21 % zvýšeniu klírensu kabazitaxelu zodpovedajúcemu 17 % zníženiu AUC. Preto je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných CYP3A induktorov (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, rifabutín, rifapentín, fenobarbital), keďže sa môže vyskytnúť zníženie plazmatických koncentrácií kabazitaxelu (pozri časti 4.2 a 4.4). Pacienti taktiež nemajú užívať ľubovník bodkovaný.

OATP1B1

Kabazitaxel preukázal *in vitro* inhibíciu transportných proteínov organických aniónových transportných polypeptidov OATP1B1. Riziko interakcie so substrátmi OATP1B1 (napr. statíny, valsartan, repaglinid) existuje najmä v priebehu trvania infúzie (1 hodina) a až do 20 minút po ukončení infúzie. Pred podaním substrátov OATP1B1 sa odporúča dodržať časový odstup 12 hodín pred podaním infúzie a najmenej 3 hodiny po ukončení infúzie.

Vakcinácie

Podávanie živých alebo atenuovaných vakcín u pacientov, ktorí sú imunokompromitovaní chemoterapiou, môže mať za následok ťažké alebo fatálne infekcie. U pacientov dostávajúcich kabazitaxel je potrebné zabrániť očkovaniu živými atenuovanými vakcínami. Môžu sa podávať mŕtve alebo inaktivované vakcíny, avšak odpoveď na očkovanie môže byť v tomto prípade znížená.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Antikoncepčné opatrenia

Vzhľadom na riziko genotoxicity kabazitaxelu (pozri časť 5.3) majú muži počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby kabazitaxelom používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití kabazitaxelu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri maternotoxických dávkach (pozri časť 5.3) a že kabazitaxel prechádza cez placentárnu bariéru (pozri časť 5.3). Rovnako ako aj iné cytostatiká, kabazitaxel môže poškodiť plod u exponovaných gravidných žien.

Kabazitaxel nie je indikovaný na použitie u žien.

Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat ukázali, že kabazitaxel a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka (pozri časť 5.3).

Fertilita

Štúdie na zvieratách ukázali, že kabazitaxel postihuje reprodukčný systém samcov potkanov a psov bez akéhokoľvek funkčného účinku na fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak, ak sa vezme do úvahy farmakologická aktivita taxánov, ich genotoxický potenciál aneugenickým mechanizmom a účinok niektorých zlúčenín z tejto triedy na fertilitu v štúdiách na zvieratách, nie je možné vylúčiť účinok na fertilitu mužov u ľudí.

Mužov treba poučiť, aby pred liečbou vyhľadali poradenstvo o konzervácii spermií.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Kabazitaxel má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobovať únavu a závraty. Pacientov treba poučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak pocítia počas liečby tieto nežiaduce účinky.

* 1. **Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kabazitaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom bola hodnotená v 3 randomizovaných, otvorených, kontrolovaných štúdiách (TROPIC, PROSELICA a CARD), celkovo u 1092 pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli liečení dávkou 25 mg/m2 kabazitaxelu raz za 3 týždne. Pacienti dostávali kabazitaxel v mediáne 6 až 7 cyklov.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií vyplývajúca zo súhrnnej analýzy týchto 3 klinických skúšaní je uvedená nižšie a v tabuľke.

Najčastejšie nežiaduce reakcie vo všetkých stupňoch boli anémia (99,0 %), leukopénia (93,0 %), neutropénia (87,9 %), trombocytopénia (41,1 %), hnačka (42,1 %), únava (25,0 %) a asténia (15,4 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 vyskytujúca sa u najmenej 5 % pacientov boli neutropénia (73,1 %), leukopénia (59,5 %), anémia (12,0 %), febrilná neutropénia (8,0 %) a hnačka (4,7 %).

Liečba bola kvôli nežiaducim reakciám ukončená u pacientov dostávajúcich kabazitaxel s podobnou frekvenciou naprieč 3 štúdiami (18,3 % v štúdii TROPIC, 19,5 % v štúdii PROSELICA a 19,8 % v štúdii CARD). Najčastejšími nežiaducim reakciami (> 1,0 %), ktoré viedli k ukončeniu liečby kabazitaxelom, boli hematúria, únava a neutropénia.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Nežiaduce účinky rozdelené do tried podľa orgánových systémov MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu sú uvedené v tabuľke 2. V rámci každej skupiny s rovnakou frekvenciou sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Intenzita nežiaducich účinkov je odstupňovaná podľa CTCAE 4.0 (stupeň ≥ 3 = G ≥ 3). Frekvencie výskytu sú určené podľa všetkých stupňov a definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Hlásené nežiaduce reakcie a hematologické abnormality pri kabazitaxeli v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom zo súhrnnej analýzy (n = 1092)

| **Trieda orgánového systému** | **Nežiaduci účinok** | **Všetky stupne**  **n (%)** | | | **Stupeň > 3**  **n (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Veľmi časté** | **Časté** | **Menej časté** |  |
| Infekcie a nákazy | Neutropenická infekcia/sepsa |  | 48 (4,4) |  | 42 (3,8) |
| Septický šok |  |  | 10 (0,9) | 10 (0,9) |
| Sepsa |  | 13 (1,2) |  | 13 (1,2) |
| Celulitída |  |  | 8 (0,7) | 3 (0,3) |
| Infekcie močových ciest |  | 103 (9,4) |  | 19 (1,7) |
| Chrípka |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Cystitída |  | 22 (2,0) |  | 2 (0,2) |
| Infekcie horných dýchacích ciest |  | 23 (2,1) |  | 0 |
| Pásový opar |  | 14 (1,3) |  | 0 |
| Kandidóza |  | 11 (1,0) |  | 1 (< 0,1) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Neutropéniaa\* | 950 (87,9) |  |  | 790 (73,1) |
| Anémia a | 1073 (99,0) |  |  | 130 (12,0) |
| Leukopéniaa | 1008 (93.0) |  |  | 645 (59,5) |
| Trombocytopéniaa | 478 (44,1) |  |  | 44 (4,1) |
| Febrilná neutropénia |  | 87 (8,0) |  | 87 (8,0) |
| Poruchy imunitného systému | Hypersenzitivita |  |  | 7 (0,6) | 0 |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Znížená chuť do jedla | 192 (17,6) |  |  | 11 (1,0) |
| Dehydratácia |  | 27 (2,5) |  | 11 (1,0) |
| Hyperglykémia |  | 11 (1,0) |  | 7 (0,6) |
| Hypokaliémia |  |  | 8 (0,7) | 2 (0,2) |
| Psychické poruchy | Nespavosť |  | 45 (4,1) |  | 0 |
| Úzkosť |  | 13 (1,2) |  | 0 |
| Stav zmätenosti |  | 12 (1,1) |  | 2 (0,2) |
| Poruchy nervového systému | Dysgeúzia |  | 64 (5,9) |  | 0 |
| Porucha chuti |  | 56 (5,1) |  | 0 |
| Periférna neuropatia |  | 40 (3,7) |  | 2 (0,2) |
| Periférna senzorická neuropatia |  | 89 (8,2) |  | 6 (0,5) |
| Polyneuropatia |  |  | 9 (0,8) | 2 (0,2) |
|  |  |  |  |  |
| Parestézia |  | 46 (4,2) |  | 0 |
|  |  |  |  |  |
| Hypestézia |  | 18 (1,6) |  | 1 (< 0,1) |
| Závrat |  | 63 (5,8) |  | 0 |
| Bolesť hlavy |  | 56 (5,1) |  | 1 (< 0,1) |
| Letargia |  | 15 (1,4) |  | 1 (< 0,1) |
| Ischias |  |  | 9 (0,8) | 1 (< 0,1) |
| Poruchy oka | Konjunktivitída |  | 11 (1,0) |  | 0 |
| Zvýšená lakrimácia |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Poruchy ucha a labyrintu | Tinitus |  |  | 7 (0,6) | 0 |
| Vertigo |  | 15 (1,4) |  | 1 (< 0,1) |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti\* | Atriálna fibrilácia |  | 14 (1,3) |  | 5 (0,5) |
| Tachykardia |  | 11 (1,0) |  | 1 (< 0,1) |
| Poruchy ciev | Hypotenzia |  | 38 (3,5) |  | 5 (0,5) |
| Hlboká žilová trombóza |  | 12 (1,1) |  | 9 (0,8) |
| Hypertenzia |  | 29 (2,7) |  | 12 (1,1) |
| Ortostatická hypotenzia |  |  | 6 (0,5) | 1 (< 0,1) |
| Návaly tepla |  | 23 (2,1) |  | 1 (< 0,1) |
| Sčervenanie pokožky |  |  | 9 (0,8) | 0 |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Dyspnoe |  | 97 (8,9) |  | 9 (0,8) |
| Kašeľ |  | 79 (7,2) |  | 0 |
| Orofaryngeálna bolesť |  | 26 (2,4) |  | 1 (< 0,1) |
| Pneumónia |  | 26 (2,4) |  | 16 (1,5) |
| Pľúcna embólia |  | 30 (2,7) |  | 23 (2,1) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka | 460 (42,1) |  |  | 51 (4,7) |
| Nauzea | 347 (31,8) |  |  | 14 (1,3) |
| Vracanie | 207 (19,0) |  |  | 14 (1,3) |
| Zápcha | 202 (18,5) |  |  | 8 (0,7) |
| Bolesť brucha |  | 105 (9,6) |  | 15 (1,4) |
| Dyspepsia |  | 53 (4,9) |  | 0 |
| Bolesť brucha v hornej časti |  | 46 (4,2) |  | 1 (< 0,1) |
| Hemoroidy |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Gastroezofageálny reflux |  | 26 (2,4) |  | 1 (< 0,1) |
| Krvácanie z konečníka |  | 14 (1,3) |  | 4 (0,4) |
| Sucho v ústach |  | 19 (1,7) |  | 2 (0,2) |
| Abdominálna distenzia |  | 14 (1,3) |  | 1 (< 0,1) |
| Stomatitída |  | 46 (4,2) |  | 2 (0,2) |
|  | Ileus\* |  |  | 7 (0,6) | 5 (0,5) |
| Gastritída |  |  | 10 (0,9) | 0 |
| Kolitída\* |  |  | 10 (0,9) | 5 (0,5) |
| Gastrointestinálna perforácia |  |  | 3 (0,3) | 1 (< 0,1) |
| Gastrointestinálna hemorágia |  |  | 2 (0,2) | 1 (< 0,1) |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Alopécia |  | 80 (7,3) |  | 0 |
| Suchá koža |  | 23 (2,1) |  | 0 |
| Erytém |  |  | 8 (0,7) | 0 |
| Poruchy nechtov |  | 18 (1,6) |  |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Bolesť chrbta | 166 (15,2) |  |  | 24 (2,2) |
| Artralgia |  | 88 (8,1) |  | 9 (0,8) |
| Bolesť v končatinách |  | 76 (7,0) |  | 9 (0,8) |
| Svalové kŕče |  | 51 (4,7) |  | 0 |
| Myalgia |  | 40 (3,7) |  | 2 (0,2) |
| Muskuloskeletálna bolesť na hrudníku |  | 34 (3,1) |  | 3 (0,3) |
| Svalová slabosť |  | 31 (2,8) |  | 1 (0,2) |
| Bolesť v trieslach |  | 17 (1,6) |  | 5 (0,5) |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Akútne zlyhanie obličiek |  | 21 (1,9) |  | 14 (1,3) |
| Zlyhanie obličiek |  |  | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| Dysúria |  | 52 (4,8) |  | 0 |
| Obličková kolika |  | 14 (1,3) |  | 2 (0,2) |
| Hematúria | 205 (18,8) |  |  | 33 (3,0) |
| Polakizúria |  | 26 (2,4) |  | 2 (0,2) |
| Hydronefróza |  | 25 (2,3) |  | 13 (1,2) |
| Retencia moču |  | 36 (3,3) |  | 4 (0,4) |
| Inkontinencia moču |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Obštrukcia močovodov |  |  | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Bolesť panvy |  | 20 (1,8) |  | 5 (0,5) |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Únava | 333 (30,5) |  |  | 42 (3,8) |
| Asténia | 227 (20,8) |  |  | 32 (2,9) |
| Pyrexia |  | 90 (8,2) |  | 5 (0,5) |
| Periférny edém |  | 96 (8,8) |  | 2 (0,2) |
| Zápal slizníc |  | 23 (2,1) |  | 1 (< 0,1) |
| Bolesť |  | 36 (3,3) |  | 7 (0,6) |
| Bolesť na hrudníku |  | 11 (1,0) |  | 2 (0,2) |
| Edém |  |  | 8 (0,7) | 1 (< 0,1) |
| Zimnica |  | 12 (1,1) |  | 0 |
| Malátnosť |  | 21 (1,9) |  | 0 |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Úbytok hmotnosti |  | 81 (7,4) |  | 0 |
| Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy |  | 13 (1,2) |  | 1 (< 0,1) |
| Zvýšená hladina transamináz |  |  | 7 (0,6) | 1 (< 0,1) |

a na základe laboratórnych hodnôt

\* podrobnejšie informácie v časti dolu

Opis vybraných nežiaducich účinkov

*Neutropénia a pridružené klinické udalosti*

Ukázalo sa, že užívanie G‑CSF limituje výskyt a závažnosť neutropénie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Na základe laboratórnych údajov sa výskyt neutropénie stupňa ≥ 3 pohyboval v závislosti od použitia G-CSF od 44,7 % do 76,7 %, pričom najnižší výskyt bol hlásený pri použití profylaxie G-CSF. Podobne sa výskyt febrilnej neutropénie stupňa ≥ 3 pohyboval od 3,2 % do 8,6 %.

Neutropenické komplikácie (vrátane febrilnej neutropénie, neutropenickej infekcie/sepsy a neutropenickej kolitídy), ktoré v niektorých prípadoch viedli k fatálnemu koncu, boli hlásené u 4,0 % pacientov, keď sa použila primárna profylaxia G-CSF a inak u 12,8 % pacientov.

*Poruchy srdca a arytmie*

V súhrnnej analýze boli udalosti spojené so srdcom hlásené u 5,5 % pacientov, z ktorých 1,1 % malo srdcové arytmie stupňa ≥ 3. Výskyt tachykardie s kabazitaxelom bol 1,0 %, u menej ako 0,1 % bol stupeň ≥ 3. Výskyt atriálnej fibrilácie bol 1,3 %. Udalosti srdcového zlyhania boli hlásené u 2 pacientov (0,2 %), jeden z nich zomrel. Fatálna ventrikulárna fibrilácia bola zaznamenaná u 1 pacienta (0,3 %) a zástava srdca u 3 pacientov (0,5 %). Žiadna nebola investigátorom posúdená ako súvisiaca s liekom.

*Hematúria*

Frekvencia výskytu hematúrie všetkých stupňov závažnosti bola v súhrnnej analýze 18,8 % pri dávke 25 mg/m2  (pozri časť 5.1). Zavádzajúce príčiny, ak sú zdokumentované, ako napríklad progresia ochorenia, prístrojové vyšetrenie, infekcia alebo antikoagulačná liečba/liečba NSAID/liečba kyselinou acetylsalicylovou, boli identifikované v takmer polovici prípadov.

*Ďalšie laboratórne abnormality*

V súhrnnej analýze na základe laboratórnych abnormalít bol výskyt anémie stupňa ≥ 3 12,0 %, zvýšené hladiny AST 1,3 %, ALT 1,0 % a bilirubínu 0,5 %.

*Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Bola hlásená kolitída (vrátane enterokolitídy a neutropenickej enterokolitídy) a gastritída. Ďalej bolo zaznamenané gastrointestinálne krvácanie, gastrointestinálna perforácia a ileus (intestinálna obštrukcia) (pozri časť 4.4).

*Respiračné poruchy*

Prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy a intersticiálneho ochorenia pľúc, niekedy fatálne, boli hlásené s neznámou frekvenciou výskytu (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov) (pozri časť 4.4).

*Poruchy funkcie obličiek a močových ciest*

Menej často bola hlásená cystitída, vrátane hemoragickej cystitídy, spôsobená recall fenoménom po liečbe ožarovaním.

Pediatrická populácia

Pozri časť 4.2

Iné špeciálne skupiny pacientov

*Starší pacienti*

Z  1092 pacientov, ktorí boli v štúdiách karcinómu prostaty liečení kabazitaxelom 25 mg/m2, bolo 755 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a z nich 238 starších ako 75 rokov.

Nasledujúce nehematologické nežiaduce reakcie boli hlásené v pomere ≥ 5 % vyššom u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s mladšími pacientmi: únava (33,5 % oproti 23,7 %), asténia (23,7 % oproti 14,2 %), zápcha (20,4 % oproti 14,2 %) a dyspnoe (10,3 % oproti 5,6 %) v uvedenom poradí. Výskyt neutropénie (90,9 % oproti 81,2 %) a trombocytopénie (48,8 % oproti 36,1 %) bol taktiež vyšší o 5 % u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s mladšími pacientmi. Neutropénia ≥ 3 stupňa a febrilná neutropénia boli hlásené s najvyššou mierou rozdielov medzi obidvomi vekovými skupinami (o 14 % a 4 % v uvedenom poradí vyššie u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi < 65 rokov) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Nie je známe žiadne antidotum pre kabazitaxel. Predpokladané komplikácie z predávkovania sú exacerbácia nežiaducich účinkov ako útlm kostnej drene a gastrointestinálne poruchy.

V prípade predávkovania musí pacient zostať na špecializovanom pracovisku a byť pozorne monitorovaný. Ihneď po zistení, že došlo k predávkovaniu, musí pacient dostávať terapeutické dávky G‑CSF. Podľa okolností treba začať ďalšie vhodné symptomatické opatrenia.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, taxany, ATC kód: L01CD04

Mechanizmus účinku

Kabazitaxel je antineoplastická látka, ktorá narušuje v bunkách mikrotubulárnu sieť. Kabazitaxel sa viaže na tubulín a podporuje zabudovávanie tubulínu do mikrotubulov a zároveň inhibuje ich depolymerizáciu. Toto vedie k stabilizácii mikrotubulov a výsledkom je inhibícia mitotických a medzifázových bunkových funkcií.

Farmakodynamické účinky

Kabazitaxel preukázal široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým ľudským nádorovým transplantátom u myší. Kabazitaxel je aktívny v nádoroch senzitívnych na docetaxel. Navyše kabazitaxel preukázal aktivitu v tumorových modeloch nesenzitívnych na chemoterapiu vrátane docetaxelu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť kabazitaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom boli vyhodnotené v randomizovanej, otvorenej, medzinárodnej, multicentrickej štúdii fázy III (štúdia EFC6193) na pacientoch s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí boli v predchádzajúcom období liečení režimom obsahujúcim docetaxel.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v štúdii bolo celkové prežívanie (Overall Survival - OS).

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali čas prežívania bez progresie [PFS, (definovaný ako čas od randomizácie do progresie tumoru, progresie prostatického špecifického antigénu (PSA), progresie bolesti alebo do úmrtia z rôznych príčin, podľa toho, čo sa objavilo skôr], mieru odpovede nádoru (Tumour Response Rate) podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST), progresiu PSA (definovaná ako ≥ 25 % nárast u PSA bez odpovede alebo > 50 % u PSA s odpoveďou), PSA odpoveď (pokles hladiny PSA v sére aspoň o 50 %), progresiu bolesti [vyhodnotené podľa škály intenzity prítomnej bolesti (Present Pain Intensity - PPI) z McGill‑Melzackovho dotazníka bolesti a podľa analgetického skóre (Analgesic Score - AS) ] a odpoveď bolesti (definovaná ako viac ako 2 bodový pokles zo vstupného mediánu PPI bez súčasného zvýšenia v AS, alebo pokles ≥ 50 % v užívaní analgetík z priemernej počiatočnej hodnoty AS bez súčasného zvýšenia bolesti).

Celkovo bolo randomizovaných 755 pacientov dostávajúcich buď intravenózne kabazitaxel 25 mg/m2 každé 3 týždne v maximálne 10 cykloch s prednizónom alebo s prednizolónom 10 mg denne perorálne (n=378), alebo dostávajúcich intravenózne mitoxantrón 12 mg/m2 každé 3 týždne v maximálne 10 cykloch s prednizónom alebo s prednizolónom 10 mg denne perorálne (n=377).

Do štúdie boli zaradení pacienti starší ako 18 rokov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty buď merateľným prostredníctvom kritérií RECIST alebo nemerateľným typom so zvýšenými hladinami PSA alebo vznikom nových lézií a výkonnostným stavom 0 až 2 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Pacienti museli mať hladinu neutrofilov > 1500/mm3, krvných doštičiek > 100000/mm3, hemoglobínu > 10 g/dl, kreatinínu < 1,5-krát ULN, celkového bilirubínu < 1-krát ULN, AST a ALT < 1,5-krát ULN.

Pacienti s osobnou anamnézou kongestívneho zlyhania srdca alebo infarktu myokardu počas posledných 6 mesiacov alebo pacienti s nekontrolovanou srdcovou arytmiou, anginou pectoris, a/alebo hypertenziou neboli zaradení do štúdie.

Demografické charakteristiky vrátane veku, rasy a výkonnostného stavu ECOG (0 až 2), boli vyvážené medzi obidvomi liečebnými ramenami štúdie. V skupine s kabazitaxelom bol priemerný vek 68 rokov (od 42 do 92) a rasové zastúpenie bolo 83,9 % belochov, 6,9 % aziatov, 5,3 % černochov a 4 % iných.

V skupine s kabazitaxelom bol medián počtu cyklov 6 a v skupine s mitoxantrónom 4. Počet pacientov, ktorí dokončili liečbu v rámci štúdie (10 cyklov) bol 29,4 % v skupine s kabazitaxelom a 13,5 % v porovnávacej skupine.

Celkové prežívanie bolo štatisticky významne dlhšie pri kabazitaxele (15,1 mesiacov) v porovnaní s mitoxantrónom (12,7 mesiaca), s 30 % znížením rizika smrti v porovnaní s mitoxantrónom (pozri tabuľku 3 a graf 1).

Podskupina 59 pacientov dostávala predtým kumulatívnu dávku docetaxelu < 225 mg/m² (29 pacientov v ramene s kabazitaxelom, 30 pacientov v ramene s mitoxantrónom). V tejto skupine pacientov nebol žiadny významný rozdiel v celkovom prežívaní pacientov (HR (95 %CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabuľka 3 ­ Účinnosť kabazitaxelu v štúdii EFC6193 v liečbe pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Kabazitaxel + prednizón**  **n=378** | **mitoxantrón + prednizón**  **n=377** |
| **Celkový čas prežívania** |  |  |
| Počet úmrtí (%) | 234 (61,9 %) | 279 (74 %) |
| Medián prežívania (mesiace) (95 % CI) | 15,1 (14,1-16,3) | 12,7 (11,6-13,7) |
| Hazard Ratio (HR)1 (95 % CI) | 0,70 (0,59-0,83) | |
| p-hodnota | <0,0001 | |

1HR hodnota vypočítaná podľa Coxovho modelu; hodnota HR menšia ako 1 je v prospech kabazitaxelu

Graf 1: Kaplan-Meierove krivky celkového prežívania (EFC6193)

**kabazitaxel**

**+ prednizón**

**mitoxantrón + prednizón**

**kabazitaxel + prednizón**

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

**Čas (mesiace)**

0

6

12

18

24

30

V skupine s kabazitaxelom bolo zlepšenie prežívania bez progresie v porovnaní so skupinou s mitoxantrónom, 2,8 (2,4–3,0) mesiaca oproti 1,4 (1,4–1,7) mesiaca v uvedenom poradí, HR (95 % CI) 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.

U pacientov v ramene s kabazitaxelom bola štatisticky významne vyššia miera odpovede tumoru, a to 14,4 % (95 % CI: 9,6-19,3) v porovnaní so 4,4 % (95 % CI: 1,6-7,2) u pacientov v ramene s mitoxantrónom, p=0,0005.

Sekundárne koncové ukazovatele PSA boli pozitívne v ramene s kabazitaxelom. Medián progresie PSA bol 6,4 mesiacov (95 % CI: 5,1-7,3) u pacientov v ramene s kabazitaxelom, v porovnaní s 3,1 mesiacov (95 % CI: 2,2-4,4) v ramene s mitoxantrónom, HR 0,75 mesiaca (95 % CI 0,63-0,90), p=0,0010. Odpoveď PSA bola 39,2 % u pacientov v ramene s kabazitaxelom (95 % CI: 33,9-44,5) oproti 17,8 % pacientov, ktorým bol podávaný mitoxantrón (95 % CI: 13,7‑22,0), p=0,0002.

V progresii bolesti a odpovedi bolesti nebol medzi ramenami štatisticky významný rozdiel.

V neinferiórnej, multicentrickej, viacnárodnej, randomizovanej otvorenej štúdii (EFC11785 štúdia) fázy III bolo randomizovaných 1200 pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty, v minulosti liečených režimom obsahujúcim docetaxel, ktorí dostávali buď dávku kabazitaxelu 25 mg/m2 (n = 602) alebo 20 mg/m2 (n = 598). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (overall survival, OS).

Štúdia splnila svoj primárny cieľ preukázania neinferiority kabazitaxelu 20 mg/m2 v porovnaní s 25 mg/m2 (pozri tabuľku 4). Štatisticky významne vyššie percento (p < 0,001) pacientov preukázalo PSA odpoveď v skupine s 25 mg/m2 (42,9 %) oproti skupine s 20 mg/m2 (29,5 %). Bolo pozorované štatisticky významne vyššie riziko progresie PSA u pacientov s dávkou 20 mg/m2, voči dávke 25 mg/m2 (HR 1,195; 95 % CI: 1,025 až 1,393). Neboli zistené žiadne štatistické rozdiely v súvislosti s ďalšími sekundárnymi koncovými ukazovateľmi (PFS, tumor a reakcia na bolesť, tumor a progresia bolesti a štyri podkategórie FACT-P).

Tabuľka 4 - Celkové prežívanie v EFC11785 štúdii, v ramene s kabazitaxelom 25 mg/m2 oproti ramenu s kabazitaxelom 20 mg/m2 (analýza pri zámere liečiť, Intent-to-treat analysis) – primárny koncový ukazovateľ účinnosti

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **CBZ20 + PRED**  **n = 598** | **CBZ25 + PRED**  **n = 602** |
| **Celkové prežívanie** |  |  |
| Počet úmrtí, n (%) | 497 (83,1 %) | 501 (83,2 %) |
| Stredná doba prežívania (95 % CI) (mesiace) | 13,4 (12,19 až 14,88) | 14,5 (13,47 až 15,28) |
| Miera rizikaa |  |  |
| oproti CBZ25 + PRED | 1,024 | - |
| jednostranná 98,89 % UCI | 1,184 | - |
| jednostranná 95 % LCI | 0,922 | - |

CBZ20 = kabazitaxel 20 mg/m2, CBZ25 = kabazitaxel 25 mg/m2, PRED = prednizón/prednizolón

CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), LCI = dolná hranica intervalu spoľahlivosti (lower bound of the confidence interval), UCI = horná hranica intervalu spoľahlivosti (upper bound of the confidence interval)

1. Miera rizika sa odhaduje použitím Coxového regresného modelu pomerného rizika. Miera rizika < 1 indikuje nižšie riziko kabazitaxelu 20 mg/m2 oproti 25 mg/m2.

Bezpečnostný profil kabazitaxelu 25 mg/m2 pozorovaný v štúdii EFC11785 bol kvalitatívne a kvantitatívne podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v štúdii EFC6193. Štúdia EFC11785 preukázala lepší bezpečnostný profil pre dávku kabazitaxelu 20 mg/m2.

Tabuľka 5 ­­ Súhrn bezpečnostných údajov v ramene s kabazitaxelom 25 mg/m2 oproti ramenu s kabazitaxelom 20 mg/m2 v štúdii EFC11785

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | CBZ20 + PRED  n = 580 | CBZ25 + PRED  n = 595 |
| Priemerný počet cyklov/ priemerná doba trvania liečby | 6/18 týždňov | 7/21 týždňov |
| Počet pacientov s redukciou dávky n (%) | Od 20 do 15 mg/m2: 58 (10,0 %) Od 15 do 12 mg/m2: 9 (1,6 %) | Od 25 do 20 mg/m2: 128 (21,5 %) Od 20 do 15 mg/m2: 19 (3,2 %) Od 15 do 12 mg/m2: 1 (0,2 %) |
| **Nežiaduce reakcie všetkých stupňov**a (%) | |  |
| Hnačka | 30,7 | 39,8 |
| Nauzea | 24,5 | 32,1 |
| Únava | 24,7 | 27,1 |
| Hematúria | 14,1 | 20,8 |
| Asténia | 15,3 | 19,7 |
| Znížená chuť do jedla | 13,1 | 18,5 |
| Vracanie | 14,5 | 18,2 |
| Zápcha | 17,6 | 18,0 |
| Bolesť chrbta | 11,0 | 13,9 |
| Klinická neutropénia | 3,1 | 10,9 |
| Infekcie močového traktu | 6,9 | 10,8 |
| Periférna senzorická neuropatia | 6,6 | 10,6 |
| Dysgeúzia | 7,1 | 10,6 |
| **Nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3**b (%) | |  |
| Klinická neutropénia | 2,4 | 9,6 |
| Febrilná neutropénia | 2,1 | 9,2 |
| **Hematologické abnormality**c (%) | |  |
| Neutropénia stupňa ≥ 3 | 41,8 | 73,3 |
| Anémia stupňa ≥ 3 | 9,9 | 13,7 |
| Trombocytopénia stupňa ≥ 3 | 2,6 | 4,2 |

CBZ20 = kabazitaxel 20 mg/m2, CBZ25 = kabazitaxel 25 mg/m2, PRED=Prednizón/Prednizolón

a Nežiaduce reakcie všetkých stupňov s výskytom vyšším ako 10 %

1. Nežiaduce reakcie stupňa ≥ 3 s výskytom vyšším ako 5 %
2. Založené na laboratórnych hodnotách

V prospektívnej, nadnárodnej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej a otvorenej štúdii fázy IV (LPS14201 / CARD štúdia) bolo 255 pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC) predtým liečených režimom obsahujúcim docetaxel a liekmi zameranými na AR (abiraterón alebo enzalutamid s progresiou ochorenia do 12 mesiacov od začiatku liečby) v akomkoľvek poradí, randomizovaných tak, aby dostávali buď kabazitaxel 25 mg/m2 každé 3 týždne plus prednizón / prednizolón 10 mg denne (n = 129) alebo lieky zamerané na AR (abiraterón 1 000 mg jedenkrát denne plus prednizón / prednizolón 5 mg dvakrát denne alebo enzalutamid 160 mg jedenkrát denne) (n = 126). Primárnym koncovým ukazovateľom bolo rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS), ako ho definovala pracovná skupina pre rakovinu prostaty-2 (Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie, prežívanie bez progresie, PSA odpoveď a nádorovú odpoveď.

Demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými ramenami vyvážené. Na začiatku bol celkový medián veku 70 rokov, 95 % pacientov malo ECOG PS 0 až 1 a stredné skóre Gleason bolo 8. Šesťdesiatjeden percent (61 %) pacientov malo predchádzajúcu liečbu liekom zameraným na AR po predchádzajúcej liečbe docetaxelom.

Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ: rPFS bol signifikantne dlhší pri liečbe kabazitaxelom v porovnaní s liekom zameraným na AR (8,0 mesiacov oproti 3,7 v uvedenom poradí), so znížením rizika rádiografickej progresie o 46 % v porovnaní s liekom zameraným na AR (pozri tabuľku 6 a obrázok 2).

**Tabuľka 6 ­ Účinnosť kabazitaxelu v štúdii CARD v liečbe pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty (intent to-treat analýza) - rádiografické prežívanie bez progresie (rPFS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | kabazitaxel + prednizón/prednizolón  + G-CSF  n=129 | liek zameraný na AR:  abiraterón + prednizón/prednizolón  alebo  enzalutamid  n=126 |
| Počet udalostí k dňu ukončenia (%) | 95 (73,6 %) | 101 (80,2 %) |
| Medián rPFS (mesiace) (95% CI) | 8,0 (5,7 až 9,2) | 3,7 (2,8 až 5,1) |
| Hazard Ratio (HR) (95 % CI) | 0,54 (0.40 až 0,73) | |
| p-hodnota1 | < 0,0001 | |

1stratifikovaný long-rank test, prah štatistickej významnosti = 0,05

**Obrázok 2 – Primárny koncový ukazovateľ: Kaplan-Meierov graf rádiografického PFS (populácia ITT)**

Chart, line chart

Description automatically generated

označenie cenzurovaných údajov.

Plánované analýzy rPFS založené na stratifikačných faktoroch pri randomizácii ukázali pomer rizika 0,61 (95 % CI: 0,39 až 0,96) u podskupín pacientov, ktorí dostávali liek zameraný na AR pred docetaxelom a pomer rizika 0,48 (95 % CI: 0,32) až 0,70) u pacientov, ktorí dostávali liek zameraný na AR po docetaxeli.

Kabazitaxel bol štatisticky lepší ako komparátory zamerané na AR pre každý z alfa-chránených kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov vrátane celkového prežívania (13,6 mesiaca pre rameno s kabazitaxelom oproti 11,0 mesiaca pre rameno s liekom zameraným na AR, HR 0,64, 95 % CI: 0,46 až 0,89; p = 0,008), prežívanie bez progresie (4,4 mesiaca pre rameno s kabazitaxelom oproti 2,7 mesiaca pre rameno s liekom zameraným na AR, HR 0,52; 95 % CI: 0,40 až 0,68), potvrdená odpoveď PSA (36,3 % pre rameno s kabazitaxelom oproti 14,3 % pre rameno s liekom zameraným na AR, p = 0,0003) a najlepšia nádorová odpoveď (36,5 % pre rameno s kabazitaxelom oproti 11,5 % pre rameno s liekom zameraným na AR, p = 0,004).

Bezpečnostný profil kabazitaxelu 25 mg/m2 pozorovaný v štúdii CARD bol celkovo v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným v štúdiách TROPIC a PROSELICA (pozri časť 4.8). Výskyt nežiaducich udalostí stupňa ≥ 3 bol 53,2 % v skupine liečenej kabazitaxelom oproti 46,0 % v skupine liečenej liekom zameraným na AR. Výskyt závažných nežiaducich udalostí stupňa ≥ 3 bol 31,7 % v skupine s kabazitaxelom oproti 37,1 % v skupine s liekom zameraným na AR. Pomer pacientov, ktorí natrvalo prerušili liečbu v štúdii kvôli nežiaducim udalostiam, bol 19,8 % v skupine s kabazitaxelom oproti 8,1 % v skupine s liekom zameraným na AR. Pomer pacientov s nežiaducou udalosťou vedúcou k fatálnemu koncu bol 5,6 % v skupine s kabazitaxelom oproti 10,5 % v skupine s liekom zameraným na AR.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kabazitaxelom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre schválenú indikáciu karcinómu prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Kabazitaxel bol hodnotený vo fázach 1 a 2 otvorenej multicentrickej štúdii vykonanej celkovo u 39 pediatrických pacientov (vo veku od 4 do 18 rokov pre časť štúdie fázy 1 a vo veku od 3 do 16 rokov pre časť štúdie fázy 2). Štúdia fázy 2 nepreukázala účinnosť kabazitaxelu v monoterapii v pediatrickej populácii s rekurentným alebo refraktérnym difúznym vnútornym gliómom mozgového kmeňa (DIPG) a  gliómom vysokého stupňa (HGG) liečeným 30 mg/m².

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila u 170 pacientov vrátane pacientov s pokročilým solídnym tumorom (n=69), metastatickým karcinómom prsníka (n=34) a metastatickým karcinómom prostaty (n=67). Títo pacienti dostávali kabazitaxel v dávkach od 10 do 30 mg/m2 každý týždeň alebo každé 3 týždne.

Absorpcia

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty (n=67) bola po 1-hodinovej intravenóznej infúzii 25 mg/m2 kabazitaxelu Cmax 226 ng/ml (variačný koeficient - Coefficient of Variation (CV): 107 %) a bola dosiahnutá na konci 1-hodinovej infúzie (Tmax). Priemerná hodnota AUC bola 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

U pacientov s pokročilým solídnym tumorom (n=126) nebola pozorovaná veľká odchýlka vo vzťahu k proporcionalite dávky od 10 do 30 mg/m².

Distribúcia

Distribučný objem (Vss) bol 4870 l (2640 l/m² u pacientov s mediánom BSA 1,84 m²) v rovnovážnom stave.

*In vitro*, viazanie kabazitaxelu na ľudské sérové proteíny bolo 89‑92 % a nebolo saturovateľné do 50 000 ng/ml, čo pokrýva maximálnu koncentráciu v klinických štúdiách. Kabazitaxel sa viaže predovšetkým na ľudský sérový albumín (82,0 %) a lipoproteíny (87,9 % pre HDL, 69,8 % pre LDL, a 55,8 % pre VLDL).

V ľudskej krvi bol *in vitro* pomer koncentrácie v krvi a plazme od 0,90 do 0,99, čo naznačuje, že kabazitaxel sa distribuoval do krvi a plazmy rovnomerne.

Biotransformácia

Kabazitaxel sa extenzívne metabolizuje v pečeni (> 95 %), predovšetkým izoenzýmom CYP3A (80 % až 90 %). V ľudskej plazme cirkuluje ako hlavná zlúčenina kabazitaxel. V plazme bolo zistených sedem metabolitov (vrátane 3 aktívnych metabolitov, ktoré vznikli z O-demetylácií), pričom hlavný bol zodpovedný za 5 % expozície. Okolo 20 metabolitov kabazitaxelu sa vylučuje do ľudského moču a stolice.

Na základe *in vitro* štúdií je v klinicky relevantných koncentráciách možné riziko inhibície kabazitaxelom vo vzťahu k tým liekom, ktoré sú predovšetkým substrátmi CYP3A.

Avšak v klinickej štúdii sa preukázalo, že kabazitaxel (25 mg/m2 podávaný vo forme samostatnej 1 hodinovej infúzie) nemenil plazmatické hladiny midazolamu, skúšobného substrátu CYP3A. Pri súčasnom podávaní substrátov CYP3A a kabazitaxelu v terapeutických dávkach sa preto neočakáva žiadny klinický dopad na pacienta.

Nejestvuje potenciálne riziko inhibície liekov, ktoré sú substrátmi iných CYP enzýmov (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 a2D6), rovnako ako neexistuje potenciálne riziko indukcie kabazitaxelom tých liekov, ktoré sú substrátmi CYP1A, CYP2C9 a CYP3A. Kabazitaxel *in vitro* neinhiboval hlavnú cestu biotransformácie warfarínu na 7‑hydroxywarfarín sprostredkovaný CYP2C9. Preto sa *in vivo* neočakáva žiadna farmakokinetická interakcia kabazitaxelu na warfarín. *In vitro* kabazitaxel neinhiboval proteíny mnohopočetnej liekovej rezistencie (Multidrug-Resistant Proteins, MRP): MRP1 a MRP2 ani transportér organických katiónov (Organic Cation Transporter, OCT1). Kabazitaxel inhiboval transport P‑glykoproteínov (PgP) (digoxín, vinblastín), proteínov rezistencie rakoviny prsníka (Breast-Cancer-Resistant-Proteins, BCRP) (metotrexát) a organického aniónového transportného polypeptidu (Organic Anion Transporting Polypeptide) OATP1B3 (CCK8) pri koncentráciách minimálne 15-násobne vyšších ako v klinických podmienkach, zatiaľ čo inhiboval transport OATP1B1 (estradiol-17β-glukuronid) pri koncentráciách len 5-násobne vyšších ako v klinických podmienkach. Preto je pri dávke 25 mg/m2 riziko interakcie so substrátmi MRP, OCT1, PgP a OATP1B3 *in vivo* nepravdepodobné. Existuje riziko interakcie s transportérom OATP1B1, predovšetkým v priebehu trvania infúzie (1 hodina) a až do 20 minút po ukončení infúzie (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Po 1-hodinovej intravenóznej infúzii [14C]‑kabazitaxelu v dávke 25 mg/m2 sa u pacientov približne 80 % podanej dávky eliminovalo v priebehu 2 týždňov. Kabazitaxel je vylučovaný predovšetkým v stolici, ako mnohé metabolity, (76 % dávky); zatiaľ čo renálne vylučovanie kabazitaxelu a metabolitov predstavujú menej ako 4 % dávky (2,3 % sa v nezmenenej podobe vylúči v moči).

Kabazitaxel mal vysoký klírens plazmy: 48,5 l/h (26,4 l/h/m² u pacientov s mediánom BSA 1,84 m²) a dlhý terminálny polčas: 95 hodín.

Špeciálne skupiny pacientov

*Starší pacienti*

V populačnej farmakokinetickej analýze u 70 pacientov, ktorí boli starší ako 65 rokov (57 pacientov vo veku od 65 do 75 rokov a 13 pacientov starších ako 75 rokov) nebol pozorovaný žiadny vplyv veku na farmakokinetiku kabazitaxelu.

*Pediatrickí pacienti*

Bezpečnosť a účinnosť kabazitaxelu neboli u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov stanovené.

*Poškodenie pečene*

Kabazitaxel je eliminovaný predovšetkým metabolizáciou v pečeni.

Špecializovaná štúdia so 43 pacientami s rakovinou s poškodením pečene nepreukázala žiadny vplyv mierneho (celkový bilirubín >1 až ≤1,5-krát ULN alebo AST >1,5-krát ULN) alebo stredne ťažkého (celkový bilirubín >1,5 až ≤3-krát ULN) poškodenia pečene na farmakokinetiku kabazitaxelu. Maximálna tolerovaná dávka (MTD) kabazitaxelu bola 20 a 15 mg/m2 v danom poradí.

U 3 pacientov s ťažkým poškodením pečene (celkový bilirubín >3 ULN) bolo pozorované zníženie klírens o 39 % v porovnaní s pacientmi s miernym poškodením pečene, čo naznačuje určitý vplyv ťažkého poškodenia pečene na farmakokinetiku kabazitaxelu. MTD kabazitaxelu u pacientov s ťažkým poškodením pečene nebola stanovená.

Na základe údajov o bezpečnosti a znášanlivosti by mala byť u pacientov s miernym poškodením pečene dávka kabazitaxelu znížená (pozri časti 4.2, 4.4). U pacientov s ťažkým poškodením pečene je Cabazitaxel Accord kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

*Poškodenie obličiek*

Kabazitaxel sa vylučuje obličkami iba minimálne (2,3 % dávky). V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej na 170 pacientoch, medzi ktorými bolo 14 pacientov so stredne ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 30 až 50 ml/min) a 59 pacientov s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 50 až 80 ml/min) bolo preukázané, že mierne až stredne ťažké poškodenie obličiek nemá významný účinok na farmakokinetiku kabazitaxelu. Toto bolo potvrdené aj v špecializovanej porovnávacej farmakokinetickej štúdii u pacientov so zhubnými solídnymi nádormi s normálnou funkciou obličiek (8 pacientov), so stredne ťažkou (8 pacientov) a ťažkou (9 pacientov) poruchou funkcie obličiek, ktorí sa liečili niekoľkými cyklami kabazitaxelu v samostatnej intravenóznej infúzii až do 25 mg/m2.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u psov po podaní jedinej dávky pri 5-dňovom a týždennom podávaní pri expozíciách nižších ako sú klinické a s možným významom pre klinické použitie boli arteriolárna/periarteriolárna nekróza pečene, hyperplázia žlčovodu a/alebo hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.2).

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u potkanov v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávky pri expozíciách vyšších ako sú klinické a s možným významom pre klinické použitie, boli poruchy oka charakterizované opuchom/degeneráciou subkapsulárnych vlákien šošovky. Po 8 týždňoch boli tieto účinky čiastočne reverzibilné.

Štúdie karcinogénneho potenciálu kabazitaxelu neboli vykonané.

V teste bakteriálnej reverznej mutácie (Ames) kabazitaxel neindukoval mutácie. Nebol klastogenický v ľudských lymfocytoch *in vitro* (neindukoval štrukturálne chromozomálne aberácie, ale zvýšil počet polyploidných buniek) a indukoval zvýšenie počtu mikrojadier u potkanov v *in vivo* testoch. Tieto výsledky genotoxicity (aneugenickým mechanizmom) sú inherentné s farmakologickou aktivitou zlúčeniny (inhibícia tubulínovej depolymerizácie).

Kabazitaxel nemal žiadny účinok na aktivitu pri párení alebo fertilitu liečených samcov potkanov. Avšak v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávky bola u potkanov pozorovaná degenerácia semenných vačkov a atrofia semenotvorných kanálikov v semenníkoch a u psov bola pozorovaná testikulárna degenerácia (minimálna nekróza jednotlivých epitelových buniek v epididymis). Expozície u zvierat boli podobné alebo nižšie než u ľudí, ktorým boli podávané klinicky relevantné dávky kabazitaxelu.

Kabazitaxel indukoval embryofetálnu toxicitu u samíc potkanov, ktorým bol podávaný intravenózne raz denne v 6. až 17. gestačnom dni spojenú s materskou toxicitou, došlo k úmrtiu plodu a zníženiu priemernej hmotnosti plodu, ktoré súviselo s oneskorením skeletálnej osifikácie. Expozície u zvierat boli nižšie než u ľudí, ktorým boli podávané klinicky relevantné dávky kabazitaxelu. Kabazitaxel u myší prechádzal placentárnou bariérou.

U myší sa kabazitaxel a jeho metabolity vylučovali do materského mlieka v množstve až 1,5 % podanej dávky viac ako 24 hodín.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA)

Výsledky štúdií hodnotenia environmentálneho rizika naznačujú, že používanie kabazitaxelu nepredstavuje významné riziko pre vodné životné prostredie (pozri časť 6.6 o likvidácii nepoužitého lieku).

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Polysorbát 80

Kyselina citrónová

Etanol, bezvodý

**6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

PVC infúzne vaky alebo polyuretánové infúzne súpravy sa nesmú používať na prípravu a podávanie infúzneho roztoku.

**6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorené injekčné liekovky

3 roky.

Po otvorení

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie a po otvorení sa musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ.

Po konečnom riedení v infúznom vaku/fľaši

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku bola preukázaná po dobu 8 hodín pri izbovej teplote (15°C – 30°C) vrátane 1 hodiny podávania infúzie a 48 hodín pri uchovávaní v chladničke vrátane 1 hodiny podávania infúzie.

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ a normálne by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, pokiaľ riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku , pozri časť 6.3.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

3 ml koncentrátu v čírej sklenenej injekčnej liekovke (sklo typu I) rúrkovitého tvaru s objemom 6 ml uzavretej 20mm šedým silikonizovaným gumovým uzáverom (typu I) s teflonovou vrstvou na povrchu zátky a zapečatenej hliníkovým vrchnákom a zakrytý fialovým plastovým vyklápacím viečkom.

Jedna škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku na jednorazové použitie.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Kabazitaxel má pripravovať a podávať len personál vyškolený na zaobchádzanie s cytostatikami. Tehotné ženy nesmú zaobchádzať s liekom. Tak ako aj pri iných antineoplastikách, je potrebné byť opatrný pri zaobchádzaní a príprave roztoku kabazitaxelu a mať na pamäti používanie bezpečnostných prostriedkov, výbavu osobnej ochrany (napr. rukavice) a dodržiavanie postupu na prípravu. Ak sa kabazitaxel v ktoromkoľvek kroku počas zaobchádzania s ním dostane do kontaktu s kožou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne umyte vodou.

Príprava na intravenózne podanie

NEPOUŽÍVAJTE spolu s inými liekmi obsahujúcimi kabazitaxel s inou koncentráciou kabazitaxelu. Cabazitaxel Accord obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu (najmenej 3 ml doručiteľného objemu).

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie a musí sa použiť okamžite. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

Na podanie predpísanej dávky môže byť potrebné použiť viac injekčných liekoviek lieku Cabazitaxel Accord.

Proces riedenia pri príprave infúzneho roztoku sa musí vykonať za septických podmienok.

*Príprava infúzneho roztoku*

|  |  |
| --- | --- |
| **Krok 1**  Asepticky natiahnite požadovaný objem lieku Cabazitaxel Accord (ktorý obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu) kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou ihlou. Napríklad dávka 45 mg kabazitaxelu by si vyžadovala 2,25 ml lieku Cabazitaxel Accord. | Koncentrát 20 mg/ml |
| **Krok 2**  Vstreknite odobraný objem do sterilnej infúznej nádoby bez obsahu PVC obsahujúcej buď 5 % roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Koncentrácia infúzneho roztoku musí byť medzi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml. | Požadované množstvo koncentrátu  5 % roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) |
| **Krok 3**  Odstráňte injekčnú striekačku a manuálne premiešajte obsah infúzneho vaku alebo fľaše kývavým pohybom.  Infúzny roztok je číry bezfarebný roztok. |  |
| **Krok 4**  Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, výsledný infúzny roztok sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Infúzny roztok je supersaturovaný a preto môže po čase skryštalizovať. V takomto prípade sa roztok nesmie použiť a musí sa zlikvidovať |  |

Infúzny roztok sa má použiť ihneď. Avšak čas použitia pri správnom uchovávaní môže byť dlhší, ak sú dodržané špeciálne podmienky uvedené v časti 6.3.

Počas podávania sa odporúča použiť in-line filter, ktorého nominálna veľkosť pórov je 0,22 mikrometrov (označovaný tiež 0,2 mikrometrov).

Nepoužívajte infúzne vaky alebo fľaše obsahujúce PVC alebo polyuretánové infúzne súpravy na prípravu a podávanie kabazitaxelu.

Kabazitaxel sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039, Španielsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1448/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. augusta 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

24/05/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA tÝkajúce sa BEZPEČNÉho A ÚČINNÉho POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ za uvoľnenie šarže**

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

Barcelona, 08040, Španielsko

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Lutomierska 50, Pabianice,

95-200, Poľsko

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola

Holandsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, Grécko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

**B. Podmienky ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

1. **ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**vonkajšia škatuľa**

**1. NÁZOV LIEKU**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infúzny koncentrát

kabazitaxel

**2. LIEČIVO**

Jeden ml obsahuje 20 mg kabazitaxelu.

Jedna 3 ml injekčná liekovka obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje

polysorbát 80

kyselinu citrónovú

etanol

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

60 mg/3 ml

1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA** **PODÁVANIA**

Iba na jednorazové použitie.

Na intravenózne použitie po riedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE**, **AK JE TO POTREBNÉ**

CYTOTOXICKÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti nariedeného roztoku nájdete v písomnej informácii.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039, Španielsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/20/1448/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**Minimálne údaje, ktoré majú byť uvedenÉ na malom vnútornom obale**

**štítok injekčnej liekovky**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infúzny koncentrát

i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

60 mg/3 ml

**6. INÉ**

CYTOTOXICKÉ

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**Písomná informácia pre používateľa**

**Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infúzny koncentrát**

kabazitaxel

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať** **tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Cabazitaxel Accord a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Cabazitaxel Accord

3. Ako používať Cabazitaxel Accord

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Cabazitaxel Accord

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. **Čo je Cabazitaxel Accord a na čo sa používa**

Názov vášho lieku je Cabazitaxel Accord. Všeobecný názov jeho účinnej látky je kabazitaxel. Patrí do skupiny liečiv, ktoré sa nazývajú „taxany“ a používajú sa na liečbu rakoviny.

Cabazitaxel Accord sa používa na liečbu rakoviny prostaty u dospelých, ktorá ďalej postupovala po užívaní inej chemoterapie. Funguje tak, že zabraňuje bunkám rásť a množiť sa.

Ako súčasť vašej liečby budete každý deň užívať aj kortikosteroidy (prednizón alebo prednizolón) ústami. Požiadajte vášho lekára, aby vám dal informácie aj o tomto druhom lieku.

1. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Cabazitaxel Accord**

**Nepoužívajte Cabazitaxel Accord:**

* + ak ste alergický (precitlivený) na kabazitaxel, iné taxany alebo polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
  + máte príliš nízky počet bielych krviniek (počet neutrofilov je menší alebo rovný 1500 /mm3),
  + máte ťažkú nezvyčajnú funkciu pečene,
  + nedávno ste boli zaočkovaný alebo sa chystáte byť zaočkovaný vakcínou proti žltej zimnici.

Keď sa vás týka čokoľvek z horeuvedeného, nesmiete dostávať Cabazitaxel Accord. Ak si nie ste istý, pred použitím lieku Cabazitaxel Accord sa porozprávajte so svojím lekárom.

**Upozornenia a opatrenia**

Pred každou liečbou liekom Cabazitaxel Accord vám urobia krvné testy na kontrolu, či máte dostatok krviniek a dostatočnú funkciu pečene a obličiek na to, aby ste mohli dostať Cabazitaxel Accord.

Ihneď oznámte lekárovi:

* ak máte horúčku. Počas liečby liekom Cabazitaxel Accord je väčšia pravdepodobnosť, že sa vám môže znížiť počet bielych krviniek. Váš lekár vám bude sledovať krv a váš celkový zdravotný stav kvôli prejavom infekcie. Môže vám dať ďalšie lieky, ktoré udržiavajú počet bielych krviniek. U ľudí, ktorí majú nízky počet bielych krviniek, sa môžu vyskytnúť život ohrozujúce infekcie. Najskorším prejavom infekcie môže byť horúčka, preto ak máte horúčku, hneď to povedzte svojmu lekárovi.
* ak ste niekedy mali akúkoľvek alergiu. Počas liečby liekom Cabazitaxel Accord sa môžu vyskytnúť ťažké alergické reakcie.
* ak máte ťažkú alebo dlhotrvajúcu hnačku, pociťujete nevoľnosť (nauzea) alebo vraciate. Každá táto udalosť môže spôsobiť ťažkú dehydratáciu. Váš lekár vás možno bude musieť začať liečiť.
* ak spozorujete necitlivosť, brnenie, pálenie alebo zníženú citlivosť v rukách alebo nohách.
* ak máte akékoľvek problémy s krvácaním z čreva alebo zmenu zafarbenia stolice alebo bolesť žalúdka. Ak je krvácanie alebo bolesť závažná, váš lekár ukončí liečbu liekom Cabazitaxel Accord. Je to preto, že Cabazitaxel Accord môže zvyšovať riziko krvácania alebo prederavenia črevnej steny.
* ak máte problémy s obličkami.
* ak máte zožltnutú kožu a očné bielka, tmavý moč, silnú nevoľnosť (pocit choroby) alebo vracanie, pretože to môžu byť prejavy alebo príznaky problémov s pečeňou.
* ak spozorujete akékoľvek významné zvýšenie alebo zníženie objemu denného moču.
* ak máte krv v moči.

Keď sa vás týka čokoľvek z horeuvedeného, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže znížiť dávku lieku Cabazitaxel Accord alebo ukončiť liečbu.

**Iné lieky a Cabazitaxel Accord**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Je to preto, lebo Cabazitaxel Accord môže ovplyvniť účinok iných liekov a iné lieky môžu ovplyvniť účinok lieku Cabazitaxel Accord. Medzi takéto lieky patria:

- ketokonazol, rifampicín (proti infekciám);

- karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín (proti kŕčom);

- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný pri depresii a iných stavoch);

- statíny (napr. simvastatín, lovastatín, atorvastatín, rosuvastatín alebo pravastatín) (na zníženie hladiny cholesterolu v krvi);

- valsartan (na hypertenziu);

- repaglinid (na liečbu cukrovky).

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte byť očkovaný v čase, keď užívate Cabazitaxel Accord.

**Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Cabazitaxel Accord nie je určený na použitie u žien.

Ak je vaša partnerka tehotná alebo by mohla otehotnieť, pri pohlavnom styku používajte prezervatív. Cabazitaxel Accord môže byť prítomný vo vašom semene a môže poškodiť plod. Odporúča sa, aby ste nesplodili dieťa počas liečby a do 4 mesiacov po ukončení liečby a pred začatím liečby vyhľadajte poradenstvo o konzervácii spermií, pretože Cabazitaxel Accord môže zmeniť plodnosť u mužov.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Po použití tohto lieku môžete pociťovať únavu alebo závrat. Ak sa to stane, neveďte vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

**Cabazitaxel Accord obsahuje etanol (alkohol)**

Tento liek obsahuje 1185 mg etanolu (alkohol) v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 395 mg/ml. Množstvo v každej injekčnej liekovke tohto lieku zodpovedá 30 ml piva alebo 12 ml vína.

Je nepravdepodobné, že množstvo alkoholu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých a dospievajúcich, ani že alkohol bude mať pozorovateľný vplyv na deti.

Môže mať nejaké účinky na mladšie deti, napríklad ospalosť.

Alkohol v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov. Poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak užívate iné lieky.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

1. **Ako používať Cabazitaxel Accord**

**Pokyny na používanie**

Pred použitím lieku Cabazitaxel Accord vám budú podané lieky proti alergii, aby sa znížilo riziko alergických reakcií.

* Cabazitaxel Accord vám podá lekár alebo zdravotná sestra.
* Cabazitaxel Accord sa pred podaním musí pripraviť (rozriediť). Praktické informácie pre lekárov, lekárnikov a zdravotné sestry na zaobchádzanie s liekom Cabazitaxel Accord a podávanie lieku Cabazitaxel Accord sú súčasťou tejto písomnej informácie pre používateľa.
* Cabazitaxel Accord vám podajú do žily vo forme infúzie (intravenózne použitie) trvajúcej približne 1 hodinu v nemocnici.
* Ako súčasť vašej liečby budete každý deň užívať ústami aj kortikosteroidy (prednizón alebo prednizolón).

**V akom množstve a ako často sa Cabazitaxel Accord podáva**

* Zvyčajná dávka závisí od plochy povrchu vášho tela. Lekár vám vypočíta plochu povrchu tela v metroch štvorcových (m²) a rozhodne, akú dávku budete dostávať.
* Obvyklé je, že infúziu budete dostávať každé 3 týždne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár sa s vami o tom porozpráva a vysvetlí vám potenciálne riziká a prínosy vašej liečby.

**Ihneď navštívte lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

* horúčka (vysoká teplota). Je častá (môže postihovať až 1 z 10 osôb).
* závažná strata telesných tekutín (dehydratácia). Je častá (môže postihovať menej ako 1  z 10 osôb). Vyskytne sa vtedy, ak máte ťažkú alebo dlhotrvajúcu hnačku, horúčku alebo vraciate.
* závažná bolesť žalúdka alebo neutíchajúca bolesť žalúdka. Môže sa objaviť, ak došlo k prederaveniu steny žalúdka, pažeráka, tenkého alebo hrubého čreva (gastrointestinálna perforácia). Tento stav môže viesť k smrti.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

**Ďalšie vedľajšie účinky:**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

* zníženie počtu červených (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii)
* zníženie počtu krvných doštičiek (spôsobuje zvýšené riziko krvácania)
* strata chuti do jedla (anorexia)
* žalúdočná nevoľnosť, vrátane nutkania na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo zápcha
* bolesti chrbta
* krv v moči
* pocit únavy, slabosti alebo strata energie.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

* zmena vo vnímaní chuti
* dýchavičnosť
* kašeľ
* bolesť brucha
* dočasná strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov obnoví)
* bolesti kĺbov
* infekcia močových ciest
* nedostatok bielych krviniek spojený s horúčkou a infekciou
* necitlivosť, brnenie, pálenie alebo znížená citlivosť v rukách a nohách
* závrat
* bolesť hlavy
* zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku
* nepríjemný pocit v žalúdku, pálenie záhy alebo grganie
* bolesť žalúdka
* hemoroidy
* svalové kŕče
* bolestivé alebo časté močenie
* únik moču
* ochorenie obličiek alebo problémy s obličkami
* vredy v ústach alebo na perách
* infekcia alebo riziko infekcie
* vysoká hladina cukru v krvi
* nespavosť
* zmätenosť
* pocity úzkosti
* nezvyčajný pocit, bolesť alebo strata citlivosti v rukách a nohách
* problémy s rovnováhou
* rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca
* krvná zrazenina v nohe alebo v pľúcach
* začervenanie kože
* bolesť v ústach alebo hrdle
* krvácanie z konečníka
* nepríjemný pocit v svaloch, slabosť alebo bolesť svalov
* opuch nôh alebo chodidiel
* zimnica
* poruchy nechtov (zmena sfarbenia nechtov, oddeľovanie nechtov).

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

* nízka hladina draslíka v krvi
* zvonenie v uchu
* pocit horúcej kože
* sčervenanie kože
* zápal močového mechúra, ktorý sa môže vyskytnúť, keď bol močový mechúr v minulosti vystavený liečbe ožarovaním (cystitída spôsobená zápalovou reakciou v mieste ožarovania).

**Neznáme** (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

* intersticiálne ochorenie pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti pri dýchaní).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Cabazitaxel Accord**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po otvorení

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie a po otvorení sa musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ.

Po konečnom riedení v infúznom vaku/fľaši

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku bola preukázaná po dobu 8 hodín pri izbovej teplote (15°C – 30°C) vrátane 1 hodiny podávania infúzie a 48 hodín pri uchovávaní v chladničke vrátane 1 hodiny podávania infúzie.

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ a normálne by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, ak riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Cabazitaxel Accord obsahuje**

Liečivo je kabazitaxel. Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg kabazitaxelu. Každá 3 ml injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Ďalšie zložky sú polysorbát 80, kyselina citrónová a bezvodý etanol  (pozri časť 2 „Cabazitaxel Accord obsahuje alkohol“).

**Ako vyzerá Cabazitaxel Accord a obsah balenia**

Cabazitaxel Accord je infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry bezfarebný až bledožltý alebo žltohnedý roztok.

Dodáva sa v jednorazovej injekčnej liekovke s doručiteľným objemom 3 ml koncentrátu v 6ml injekčnej liekovke z číreho skla.

Veľkosť balenia:

Jedna škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku na jednorazové použitie.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Accord Healthcare S.L.U

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a planta, Barcelona,

08039 Barcelona, Španielsko

**Výrobca**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

Barcelona, 08040, Španielsko

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200

Poľsko

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola

Holandsko

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009, GréckoAk potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |
| --- | --- |
| 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 |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.**

**praktické informácie pre lekárov aLEBO zdravotníckych pracovníkov na PRÍPRAVU, PODÁVANIE A zaobchádzanie S LIEKOM CABAZITAXEL ACCORD 20 MG/ML INFÚZNY koncentrát**

Táto informácia dopĺňa časti 3 a 5 písomnej informácie pre používateľa.

Je dôležité, aby ste si pred prípravou infúzneho roztoku prečítali celý postup prípravy.

**Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sa používajú na riedenie.

**Čas použiteľnosti a špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Balenie lieku Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infúzny koncentrát

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po otvorení

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie a po otvorení sa musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ.

Po konečnom riedení v infúznom vaku/fľaši

Chemická a fyzikálna stabilita infúzneho roztoku bola preukázaná po dobu 8 hodín pri izbovej teplote (15°C – 30°C) vrátane 1 hodiny podávania infúzie a 48 hodín pri uchovávaní v chladničke vrátane 1 hodiny podávania infúzie.

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pri používaní preberá zodpovednosť používateľ a normálne by čas nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, ak riedenie neprebehlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

**Opatrenia pri príprave a podávaní**

Tak ako aj pri iných antineoplastických látkach, je potrebné byť opatrný pri zaobchádzaní a príprave roztoku lieku Cabazitaxel Accord a mať na pamäti používanie bezpečnostných prostriedkov, výbavu osobnej ochrany (napr. rukavice) a dodržiavanie postupu na prípravu.

Ak sa Cabazitaxel Accord v ktoromkoľvek kroku počas zaobchádzania s ním dostane do kontaktu s kožou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne umyte vodou.

Cabazitaxel Accord má pripravovať a podávať len personál vyškolený na zaobchádzanie s cytostatikami. Tehotné ženy nesmú zaobchádzať s liekom.

**Postup pri príprave**

NEPOUŽÍVAJTE spolu s inými liekmi obsahujúcimi kabazitaxel s inou koncentráciou kabazitaxelu. Cabazitaxel Accord obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu (najmenej 3 ml doručiteľného objemu).

Každá injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie a musí sa použiť okamžite. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

Na podanie predpísanej dávky môže byť potrebné použiť viac injekčných liekoviek lieku Cabazitaxel Accord.

Na prípravu infúzneho roztoku je nutné dodržať postup riedenia v aseptických podmienkach.

*Príprava infúzneho roztoku*

|  |  |
| --- | --- |
| **Krok 1**  Asepticky natiahnite požadovaný objem lieku Cabazitaxel Accord (ktorý obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu) kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou ihlou. Napríklad dávka 45 mg kabazitaxelu by si vyžadovala 4,5 ml 2,25 ml lieku Cabazitaxel Accord. | Koncentrát 20 mg/ml |
| **Krok 2**  Vstreknite odobraný objem do sterilnej infúznej nádoby bez obsahu PVC obsahujúcej buď 5 % roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Koncentrácia infúzneho roztoku musí byť medzi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml. | 5 % roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)  Požadované množstvo koncentrátu |
| **Krok 3**  Odstráňte injekčnú striekačku a manuálne premiešajte obsah infúzneho vaku alebo fľaše kývavým pohybom.  Infúzny roztok je číry bezfarebný roztok. |  |
| **Krok 4**  Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, výsledný infúzny roztok sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Infúzny roztok je supersaturovaný a preto môže po čase skryštalizovať. V takomto prípade sa roztok nesmie použiť a musí sa zlikvidovať. |  |

Infúzny roztok sa má použiť ihneď. Informácie týkajúce sa **času použiteľnosti a špeciálnych upozornení na uchovávanie** sú uvedené vyššie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**Spôsob podávania**

Cabazitaxel Accord sa podáva vo forme 1-hodinovej infúzie.

Počas podávania sa odporúča použiť in-line filter, ktorého nominálna veľkosť pórov je 0,22 mikrometrov (označovaný tiež ako 0,2 mikrometrov).

Na prípravu a podávanie infúzneho roztoku nepoužívajte PVC infúzne vaky alebo fľaše alebo polyuretánové infúzne súpravy.