

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Kabazitaksel Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata vsebuje 20 mg kabazitaksela.  
Ena viala s 3 ml koncentrata vsebuje 60 mg kabazitaksela.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje 395 mg/ml brezvodnega etanola, kar pomeni, da ena 3 ml viala vsebuje 1185 mg brezvodnega etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje  
Koncentrat je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Kabazitaksel Fresenius Kabi je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, predhodno zdravljenim s shemo, ki je vsebovala docetaksel (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

Uporaba zdravila Kabazitaksel Fresenius Kabi mora biti omejena na enote, specializirane za dajanje citotoksičnih zdravil. Dajati se ga sme le pod nadzorstvom zdravnika, ki ima izkušnje z onkološko kemoterapijo. Na voljo morajo biti prostor in oprema za zdravljenje resnih preobčutljivostnih reakcij, npr. hipotenzije in bronhospazma (glejte poglavje 4.4).

#### Premedikacija

Priporočeno shemo premedikacije je potrebno opraviti vsaj 30 minut pred vsakim dajanjem kabazitaksela, s spodaj navedenimi intravenskimi zdravili, da bi zmanjšali tveganje in izrazitost preobčutljivosti:

- antihistaminik (5 mg deksklorfeniramina ali 25 mg difenhidramina ali enakovredno zdravilo),
- kortikosteroid (8 mg deksametazona ali enakovredno zdravilo) in
- antagonist histaminskih receptorjev H2 (ranitidin ali enakovredno zdravilo) (glejte poglavje 4.4).

Priporočljiva je profilaksa z antiemetiki; profilakso je mogoče dajati peroralno ali intravensko, odvisno od potreb.

Med celotnim zdravljenjem je treba zagotoviti ustrezno hidracijo bolnika, da bi preprečili zaplete, kakršna je odpoved ledvic.

## Odmerjanje

Priporočeni odmerek kabazitaksela je 25 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne v kombinaciji s peroralnim prednizonom ali prednizolonom v odmerku 10 mg vsak dan ves čas zdravljenja.

## Prilagoditve odmerka

Če se pri bolniku pojavijo naslednji neželeni učinki (stopnje toksičnosti so navedene v skladu z različico 4.0 terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (CTCAE 4.0 - Common Terminology Criteria for Adverse Events), je treba odmerek prilagoditi:

Preglednica 1 – Priporočene prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih s kabazitakselom

<b>Neželeni učinki</b>	<b>Prilagoditev odmerka</b>
Dolgotrajna nevtropenija ≥ 3. stopnje (dlje kot 1 teden) kljub ustreznemu zdravljenju, vključno z G-CSF (granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor)	Odložite zdravljenje, dokler ni število nevtrofilcev > 1500 celic/mm <sup>3</sup> , potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .
Febrilna nevtropenija ali nevtropenična okužba	Odložite zdravljenje do izboljšanja ali izzvenitve in dokler ni število nevtrofilcev > 1500 celic/mm <sup>3</sup> , potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .
Driska ≥ 3. stopnje ali trdovratna driska kljub ustreznemu zdravljenju, vključno z nadomeščanjem tekočine in elektrolitov	Odložite zdravljenje do izboljšanja ali izzvenitve, potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .
Periferna nevropatija ≥ 2. stopnje	Odložite zdravljenje do izboljšanja, potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m <sup>2</sup> na 20 mg/m <sup>2</sup> .

Če ti učinki ne minejo tudi pri odmerku 20 mg/m<sup>2</sup>, lahko razmislite o dodatnem zmanjšanju odmerka na 15 mg/m<sup>2</sup> ali prenehanju zdravljenja s kabazitakselom. Podatki o bolnikih, zdravljenih z odmerkom, manjšim od 20 mg/m<sup>2</sup>, so omejeni.

## *Sočasna uporaba drugih zdravil*

Potrebno se je izogibati sočasni uporabi drugih zdravil, ki so močni induktorji ali močni zaviralci CYP3A. Če je bolniku treba sočasno dajati močan zaviralec CYP3A, je treba razmisliti o 25 % zmanjšanju odmerka kabazitaksela (glejte poglavji 4.4. in 4.5).

## Posebne populacije

### *Bolniki z okvaro jeter*

Kabazitaksel se izdatno presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1 do ≤ 1,5 x zgornja meja normalnega območja (ZMN – upper limit of normal range) ali aspartat aminotransferaza (AST) > 1,5 x ZMN), je treba odmerek kabazitaksela zmanjšati na 20 mg/m<sup>2</sup>. Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba kabazitaksel uporabljati previdno in natančno spremljati varnost. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1,5 do ≤ 3,0 x ZMN) je bil največji tolerirani odmerek (MTD – Maximum Tolerated Dose) 15 mg/m<sup>2</sup>. Če je zdravljenje predvideno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, odmerek kabazitaksela ne sme preseči 15 mg/m<sup>2</sup>. Toda za ta odmerek je na voljo le malo podatkov o učinkovitosti.

Kabazitaksela se ne sme dajati bolnikom s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 x ZMN (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Kabazitaksel se le minimalno izloča skozi ledvice. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki ne potrebujejo hemodialize, odmerka ni treba prilagoditi. Bolnike s končno fazo ledvične bolezni (očistek kreatinina je manjši od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je treba glede na njihovo stanje in zaradi maloštevilnih dostopnih podatkov zdraviti previdno in jih med zdravljenjem natančno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Starejši bolniki*

Starejšim bolnikom odmerka kabazitaksela ni treba posebej prilagoditi (glejte tudi poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Kabazitaksel ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Varnost in učinkovitost kabazitaksela pri otrocih in mladostnikih do 18 let nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

Zdravilo Kabazitaksel Fresenius Kabi je za intravensko uporabo.

Za navodila za pripravo in dajanje zdravila glejte poglavje 6.6.

Infuzijskih vsebnikov iz PVC ali kompletov za infundiranje iz poliuretana se ne sme uporabljati.

Zdravilo Kabazitaksel Fresenius Kabi se ne sme mešati z nobenimi drugimi zdravili razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na kabazitaksel, druge taksane, polisorbit 80 ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Število nevtrofilcev manj kot 1500/mm<sup>3</sup>.
- Huda okvara jeter (celokupni bilirubin > 3 x ZMN).
- Sočasno cepljenje s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

### **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivostne reakcije

Vsi bolniki morajo pred začetkom infundiranja kabazitaksela dobiti premedikacijo (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba natančno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij, zlasti med prvim in drugim infundiranjem. Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah po začetku infundiranja kabazitaksela, zato morajo biti na voljo prostor in oprema za zdravljenje hipotenzije in bronhospazma. Pojavijo se lahko hude reakcije, med njimi generaliziran izpuščaj/eritem, hipotenzija in bronhospazem. Pri hudih preobčutljivostnih reakcijah je potrebno dajanje kabazitaksela takoj prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija, je treba z zdravljenjem s kabazitakselom prenehati (glejte poglavje 4.3).

#### Supresija kostnega mozga

Lahko se pojavi supresija kostnega mozga, ki se kaže kot nevtropenija, anemija, trombocitopenija ali pancitopenija (glejte "Tveganje za nevtropenijo" in "Anemija" v poglavju 4.4 spodaj).

#### Tveganje za nevtropenijo

Bolniki, zdravljeni s kabazitakselom, lahko za zmanjšanje tveganja ali obvladovanje zapletov nevtropenije (febrilne nevtropenije, dolgotrajne nevtropenije ali nevtropenične okužbe) profilaktično prejema G-CSF, v skladu s smernicami ASCO (American Society of Clinical Oncology) in/ali veljavnimi smernicami ustanove. O primarni profilaksi z G-CSF je treba razmisliti pri bolnikih z velikim kliničnim tveganjem (starost > 65 let, slaba zmogljivost, predhodna obdobja febrilne nevtropenije, obsežna predhodna obsevanja, slabo prehransko stanje ali druga resna komorbidna stanja), ki imajo večje nagnjenje k zapletom dolgotrajne nevtropenije. Ugotovljeno je, da uporaba G-CSF zmanjša incidenco in resnost nevtropenije.

Nevtropenija je najpogostejši neželeni učinek kabazitaksela (glejte poglavje 4.8). Med 1. ciklom so nujne kontrole celotne krvne slike vsak teden, potem pa pred vsakim ciklom zdravljenja, tako da je mogoče odmerek prilagoditi, če je treba.

V primeru febrilne nevtropenije ali dolgotrajne nevtropenije kljub ustreznemu zdravljenju je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje bolnikov znova začnite, šele ko se število nevtrofilcev poveča na  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (glejte poglavje 4.3).

### Bolezni prebavil

Simptomi, kot so bolečine v trebuhu ali občutljivost trebuha, povišana telesna temperatura, dolgotrajna zaprtost, driska z nevtropenijo ali brez, so lahko zgodnji znaki resnih toksičnih učinkov na prebavilih in jih je treba takoj ovrednotiti in zdraviti. Potrebna je lahko odložitev ali prekinitev zdravljenja s kabazitakselom.

#### *Tveganje za navzeo, bruhanje, drisko in dehidracijo*

Če se po uporabi kabazitaksela pojavi driska, jo je mogoče zdraviti z običajnimi antidiaroiiki. Potrebni so ustrezni ukrepi za rehidracijo bolnikov. Driska se lahko pojavi pogosteje pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani v predelu trebuha oz. medenice. Dehidracija je pogostejša pri bolnikih, starih 65 let ali več. Potrebni so ustrezni ukrepi za rehidracijo bolnikov ter kontrolo in korekcijo koncentracije elektrolitov v serumu, zlasti kalija. V primeru driske  $\geq 3$ . stopnje je lahko potrebna odložitev odmerka ali njegovo zmanjšanje (glejte poglavje 4.2). Če se bolnikom pojavita navzea ali bruhanje, ju je mogoče zdraviti z običajno uporabljanimi antiemetiki.

#### *Tveganje za resne učinke na prebavilih*

Pri bolnikih, zdravljenih s kabazitakselom, so bili opisani gastrointestinalne krvavitve in perforacija, ileus, kolitis, vključno s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih obstaja največje tveganje za zaplete na prebavilih: pri bolnikih z nevtropenijo, starejših, med sočasno uporabo NSAID, antiagregacijskih zdravil ali antikoagulantov ter pri bolnikih z anamnezo obsevanja v predelu medenice ali anamnezo bolezni prebavil, npr. razjed in krvavitev v prebavilih.

### Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kabazitaksel, so bili opaženi primeri periferne senzorične nevropatije, periferne senzorične nevropatije (npr. parestezije, dizestezije) in periferne motorične nevropatije. Bolnikom, ki prejema kabazitaksel, je treba naročiti, naj pred nadaljevanjem zdravljenja obvestijo svojega zdravnika, če se jim pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečine, pekoč občutek, mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost. Zdravniki morajo pred vsakim zdravljenjem oceniti prisotnost ali poslabšanje nevropatije. Zdravljenje je treba odložiti, dokler se simptomi ne izboljšajo. V primeru dolgotrajne periferne nevropatije  $> 2$ . stopnje, je treba odmerek kabazitaksela zmanjšati s  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$  na  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  (glejte poglavje 4.2).

### Anemija

Pri bolnikih, ki so dobivali kabazitaksel, so opazili anemijo (glejte poglavje 4.8). Pred zdravljenjem s kabazitakselom in v primeru pojava znakov ali simptomov anemije ali izgube krvi, je treba kontrolirati hemoglobin in hematokrit. Pri bolnikih, ki imajo hemoglobin  $< 10 \text{ g}/\text{dl}$ , je potrebna previdnost in treba je ustrezno ukrepati, kot je klinično indicirano.

### Tveganje za odpoved ledvic

Poročali so o boleznih ledvic v povezavi s sepsa, hudo dehidracijo zaradi driske, bruhanjem in obstruktivno uropatijo. Zabeležena je bila odpoved ledvic, tudi s smrtnim izidom. Če se to zgodi, so potrebni ustrezni ukrepi za ugotovitev vzroka in intenzivno zdravljenje bolnikov. Med celotnim zdravljenjem s kabazitakselom je treba zagotoviti zadostno hidracijo. Bolniku je treba naročiti, da mora nemudoma sporočiti vsako pomembno spremembo dnevne količine urina. Kreatinin v serumu je treba izmeriti na začetku, pri vsaki določitvi krvne slike in kadar koli bolnik navede spremembo v količini izločenega urina. V primeru kakršnega koli poslabšanja delovanja ledvic do odpovedi ledvic  $\geq 3$ . stopnje po CTCAE 4.0 je treba zdravljenje s kabazitakselom prekiniti.

### Bolezni dihal

Poročali so o intersticijski pljučnici/pnevmonitisu in intersticijski pljučni bolezni, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavijo novi ali pride do poslabšanja starih simptomov na pljučih, je treba bolnike natančno spremljati, nemudoma ugotoviti vzrok in ga ustrezno zdraviti. Priporočljiva je prekinitev zdravljenja s kabazitakselom, dokler ni postavljena diagnoza. K izboljšanju stanja lahko pripomore zgodnja uporaba podpornih ukrepov. Koristi nadaljevanja zdravljenja s kabazitakselom je treba skrbno ovrednotiti.

### Tveganje za srčne aritmije

Poročali so o srčnih aritmijah, najpogosteje o tahikardiji in atrijski fibrilaciji (glejte poglavje 4.8).

### Starejši

Pri starejših bolnikih (starih  $\geq 65$  let) lahko obstaja večja verjetnost določenih neželenih učinkov, vključno z nevtropenijo in febrilno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8).

### Bolniki z okvaro jeter

Zdravljenje z zdravilom Kabazitaksel Fresenius Kabi je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin  $> 3 \times$  ZMN) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Odmerek je treba zmanjšati pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin  $> 1$  do  $\leq 1,5 \times$  ZMN ali AST  $> 1,5 \times$  ZMN) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Medsebojna delovanja

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A se je potrebno izogibati, ker lahko ta zdravila povečajo koncentracijo kabazitaksela v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A ni mogoče izogniti, je treba bolnike natančno spremljati glede toksičnih učinkov in razmisliti je treba o znižanju odmerka kabazitaksela (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A se je potrebno izogibati, ker lahko ta zdravila zmanjšajo koncentracijo kabazitaksela v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 395 mg alkohola (etanola) na ml, kar ustreza 39,5 % m/v. Količina v odmerku 2,25 ml zdravila ustreza 23 ml piva ali 9 ml vina.

Z odmerkom 45 mg zdravila, odraslo osebo s telesno maso 70 kg izpostavimo 12,7 mg/kg etanola, kar lahko poveča koncentracijo alkohola v krvi na 2,12 mg/100 ml.

## **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije *in vitro* so pokazale, da se kabazitaksel v glavnem presnovi s CYP3A (80 % do 90 %) (glejte poglavje 5.2).

### Zaviralci CYP3A

Ponavljajoče dajanje ketokonazola (400 mg enkrat na dan), ki je močan zaviralec CYP3A, je povzročilo 20 % zmanjšanje očistka kabazitaksela, kar je ustrezalo 25 % povečanju površine pod krivuljo (AUC). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina, vorikonazola) se je treba izogibati, ker lahko pride do povečanja koncentracije kabazitaksela v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasna uporaba zmernega zaviralca CYP3A aprepitanta ni vplivala na očistek kabazitaksela.

### Induktorji CYP3A

Ponavljajoče dajanje rifampina (600 mg enkrat na dan), ki je močan induktor CYP3A, je povečalo očistek kabazitaksela za 21 %; to ustreza zmanjšanju AUC za 17 %.

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitala) se je treba izogibati, ker lahko pride do zmanjšanja koncentracije kabazitaksela v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Poleg tega naj bolniki ne uporabljajo šentjanževke.

## OATP1B1

S študijami *in vitro* so dokazali tudi, da kabazitaksel zavira transportne beljakovine, t.i. organske anionske prenašalne polipeptide (OATP1B1). Tveganje medsebojnega delovanja s substrati OATP1B1 (npr. statini, valsartan, repaglinid) je možno predvsem v času trajanja infuzije (1 uro) in do 20 minut po koncu infuzije. Priporoča se, da se zdravila, ki so substrati OATP1B1, uporabijo vsaj 12 ur pred infuzijo kabazitaksela ali najmanj 3 ure po njej.

## Cepljenja

Uporaba živih ali živih oslabiljenih cepiv pri bolnikih, ki so imunsko oslabei zaradi kemoterapije, lahko povzroči resne okužbe ali okužbe s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo kabazitaksel, se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi. Uporabiti je mogoče mrtva (inaktivirana) cepiva, toda odziv na takšna cepiva je lahko manjši.

## **4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi kabazitaksela pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, toksičnih za samice matere (glejte poglavje 5.3); pokazale so tudi, da kabazitaksel prehaja skozi placentno pregrado (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi kabazitaksel škoduje plodu izpostavljene nosečnice. Kabazitaksel ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

### Dojenje

Razpoložljivi podatki o farmakokinetiki pri živalih kažejo, da se kabazitaksel in njegovi presnovki izločajo v mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Kabazitaksel se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da kabazitaksel vpliva na reproduktivni sistem pri podganjih in pasjih samcih, ne da bi funkcijsko vplival na plodnost (glejte poglavje 5.3). Vendar pri človeku ni mogoče izključiti vpliva na plodnost moških glede na farmakološko delovanje taksanov, njihov genotoksični potencial in vpliv več spojin iz te skupine na plodnost v študijah na živalih.

Zaradi možnih učinkov na moške gamete in možno izpostavljenost preko semenske tekočine morajo moški, zdravljeni s kabazitakselom, uporabljati učinkovito kontracepcijo med celotnim zdravljenjem; priporočljivo je, da jo uporabljajo tudi še 6 mesecev po zadnjem odmerku kabazitaksela. Zaradi možne izpostavljenosti preko semenske tekočine morajo moški, zdravljeni s kabazitakselom, med celotnim zdravljenjem poskrbeti, da ejakulat ne pride v stik z drugo osebo. Priporočljivo je, da se s kabazitakselom zdravljeni moški pred zdravljenjem posvetujejo o shranitvi semena.

## **4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Kabazitaksel ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev, ker lahko povzroči utrujenost in omotico. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če se jim med zdravljenjem pojavijo ti neželeni učinki.

## **4.8. Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Varnost kabazitaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom so ocenili v 3 randomiziranih, odprtih, kontroliranih študijah (TROPIC, PROSELICA in CARD) pri skupaj 1092 bolnikih z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, zdravljenih s 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksela enkrat na 3 tedne. Bolniki so mediano prejeli 6 do 7 ciklov kabazitaksela. Pojavnosti iz združene analize teh 3 preskušanj so prikazane spodaj in v tabelaričnem seznamu.

Najpogostejši neželeni učinki vseh stopenj so bili anemija (99,0 %), levkopenija (93,0 %), nevtropenija (87,9 %), trombocitopenija (41,1 %), driska (42,1 %), utrujenost (25,0 %) in astenija (15,4 %). Najpogostejši neželeni učinki  $\geq 3$ . stopnje, ki so se pojavili pri vsaj 5 % bolnikov, so bili nevtropenija (73,1 %), levkopenija (59,5 %), anemija (12,0 %), febrilna nevtropenija (8,0 %) in driska (4,7 %).

Pogostnost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila pri bolnikih, ki so prejeli kabazitaksel, v vseh 3 študijah podobna (18,3 % v študiji TROPIC, 19,5 % v študiji PROSELICA in 19,8 % v študiji CARD). Najpogostejši neželeni učinki ( $> 1,0$  %), ki so povzročili prenehanje zdravljenja s kabazitakselom, so bili hematurija, utrujenost in nevtropenija.

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 2 po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti MedDRA. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Izrazitost neželenih učinkov je ocenjena po CTCAE 4.0 (stopnja  $\geq 3 = S \geq 3$ ).

Pogostnosti temeljijo na vseh stopnjah in so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 2: Neželeni učinki in hematološke nepravilnosti, o kateri so poročali pri kabazitakselu v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom v združeni analizi (n = 1092)

Organski sistem	Neželen učinek	Vse stopnje n (%)			$\geq 3$ . stopnja n (%)
		Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	
Infekcijske in parazitske bolezni	Nevtropenična okužba/sepsa*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septični šok			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsa		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Okužbe sečil		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripa		22 (2,0)		0
	Cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Okužba zgornjih dihal		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Kandidoza		11 (1,0)		1 ( $<0,1$ )
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Nevtropenija <sup>a*</sup>	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemija <sup>a</sup>	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Levkopenija <sup>a</sup>	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenija <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febrilna nevtropenija		87 (8,0)		87 (8,0)
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost			7 (0,6)	0

Presnovne in prehranske motnje	Zmanjšan apetit	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehidracija		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglikemija		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipokaliemija			8 (0,7)	2 (0,2)
Psihiatrične motnje	Nespečnost		45 (4,1)		0
	Anksioznost		13 (1,2)		0
	Stanje zmedenosti		12 (1,1)		2 (0,2)
Bolezni živčevja	Disgevizija		64 (5,9)		0
	Motnje okusa		56 (5,1)		0
	Periferna nevropatija		40 (3,7)		2 (0,2)
	Periferna senzorična nevropatija		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polinevropatija			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezije		46 (4,2)		0
	Hipestezija		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Omotica		63 (5,8)		0
	Glavobol		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargija		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Išias			9 (0,8)	1 (<0,1)
Očesne bolezni	Konjunktivitis		11 (1,0)		0
	Povečano solzenje		22 (2,0)		0
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Tinitus			7 (0,6)	0
	Vrtoglavica		15 (1,4)		1 (<0,1)
Srčne bolezni *	Atrijska fibrilacija		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahikardija		11 (1,0)		1 (<0,1)
Žilne bolezni	Hipotenzija		38 (3,5)		5 (0,5)
	Globoka venska tromboza		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertenzija		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatska hipotenzija			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Vročinski oblivi		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Zardevanje			9 (0,8)	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja		97 (8,9)		9 (0,8)
	Kašelj		79 (7,2)		0
	Orofaringealna bolečina		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pljučnica		26 (2,4)		16 (1,5)
	Pljučna embolija		30 (2,7)		23 (2,1)
Bolezni prebavil	Driska	460 (42,1)			51 (4,7)
	Navzea	347 (31,8)			14 (1,3)
	Bruhanje	207 (19,0)			14 (1,3)
	Zaprto	202 (18,5)			8 (0,7)
	Bolečine v trebuhu		105 (9,6)		15 (1,4)



	Dispepsija		53 (4,9)		0
	Bolečine v zgornjem delu trebuha		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroidi		22 (2,0)		0
	Gastroezofagealna refluksna bolezen		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektalna krvavitev		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suha usta		19 (1,7)		2 (0,2)
	Napihnjenost trebuha		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritis			10 (0,9)	0
	Kolitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforacija prebavil			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Krvavitev v prebavilih			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Bolezni kože in podkožja	Alopecija		80 (7,3)		0
	Suha koža		23 (2,1)		0
	Eritem			8 (0,7)	0
	Bolezni nohtov		18 (1,6)		0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Bolečine v hrbtu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgija		88 (8,1)		9 (0,8)
	Bolečina v okončini		76 (7,0)		9 (0,8)
	Spazmi mišic		51 (4,7)		0
	Mialgija		40 (3,7)		2 (0,2)
	Mišično-skeletna prsna bolečina		34 (3,1)		3 (0,3)
	Mišična šibkost		31 (2,8)		1 (0,2)
	Bolečina ledveno		17 (1,6)		5 (0,5)
Bolezni sečil	Akutna odpoved ledvic		21 (1,9)		14 (1,3)
	Odpoved ledvic			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disurija		52 (4,8)		0
	Ledvična kolika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematurija	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polakisurija		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefroza		25 (2,3)		13 (1,2)
	Zastoj urina		36 (3,3)		4 (0,4)
	Inkontinenca urina		22 (2,0)		0
	Obstrukcija sečevoda			8 (0,7)	6 (0,5)
Motnje reprodukcije in dojk	Bolečine v predelu medenice		20 (1,8)		5 (0,5)
	Utrujenost	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenija	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pireksija		90 (8,2)		5 (0,5)
	Periferni edemi		96 (8,8)		2 (0,2)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Vnetje sluznice		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Bolečina		36 (3,3)		7 (0,6)
	Bolečina v prsih		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edem			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Mrzlica		12 (1,1)		0
	Splošno slabo		21 (1,9)		0
Preiskave	Zmanjšanje telesne mase		81 (7,4)		0
	Zvišanje aspartat-aminotransferaze		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Zvišanje transaminaz			7 (0,6)	1 (<0,1)

<sup>a</sup>Na podlagi laboratorijskih vrednosti

\*Glejte podroben opis spodaj.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Nevtropenija in povezani klinični dogodki*

Ugotovljeno je, da uporaba G-CSF zmanjša incidenco in izrazitost nevtropenije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pojavnost nevtropenije  $\geq 3$ . stopnje na podlagi laboratorijskih podatkov se je razlikovala glede na uporabo G-CSF in je segala od 44,7 % do 76,7 %; pojavnost je bila najnižja, če je bila uporabljena profilaksa z G-CSF. Podobno je pojavnost febrilne nevtropenije  $\geq 3$ . stopnje segala od 3,2 % do 8,6 %.

O nevtropeničnih zapletih (vključno s febrilno nevtropenijo, nevtropenično okužbo/sepsa in nevtropeničnim kolitisom), ki so bili v nekaterih primerih smrtni, so poročali pri 4,0 % bolnikov, če je bila uporabljena primarna profilaksa z G-CSF, sicer pa pri 12,8 % bolnikov.

#### *Srčne bolezni in motnje srčnega ritma*

V združeni analizi so o srčnih dogodkih poročali pri 5,5 % bolnikov, od katerih jih je 1,1 % imelo motnje srčnega ritma  $\geq 3$ . stopnje. Pojavnost tahikardije je bila med prejemniki kabazitaksela 1,0 %, od tega manj kot 0,1 %  $\geq 3$ . stopnje. Pojavnost atrijske fibrilacije je bila 1,3 %. O srčnem popuščanju so poročali pri 2 bolnikih (0,2 %), pri enem od teh s smrtnim izidom. Fibrilacija prekatov s smrtnim izidom je bila opisana pri 1 bolniku (0,3 %) in zastoj srca pri 2 bolnikih (0,5 %). Po raziskovalčevi oceni noben od teh dogodkov ni bil vzročno povezan.

#### *Hematurija*

V združeni analizi so hematurijo vseh stopenj pri odmerku 25 mg/m<sup>2</sup> opažali v 18,8 % (glejte poglavje 5.1). V skoraj polovici dokumentiranih primerov so bili ugotovljeni moteči vzroki, npr. napredovanje bolezni, instrumentacija, okužba ali zdravljenje z antikoagulant/NSAID/acetilsalicilno kislino.

#### *Druge laboratorijske nepravilnosti*

V združeni analizi je bila pojavnost  $\geq 3$ . stopnje anemije 12,0 %, zvišanja AST 1,3 %, zvišanja ALT 1,0 % in zvišanja bilirubina 0,5 %.

#### *Bolezni prebavil*

Opažali so kolitis (vključno z enterokolitisom in nevtropeničnim enterokolitisom) in gastritis. Prav tako so poročali o gastrointestinalni krvavitvi, perforaciji prebavil in ileusu (zapori črevesa) (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolezni dihal*

Z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) so poročali o intersticijski pljučnici/pnevmonitisu in intersticijski pljučni bolezni, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

### Bolezni sečil

Občasno so poročali o cistitisu zaradi fenomena ponovne toksičnosti obsevanja (angl. *radiation recall phenomenon*), vključno s hemoragičnim cistitisom.

### Pediatrična populacija

Glejte poglavje 4.2.

### Druge posebne populacije

#### Starejša populacija

Od 1092 bolnikov, ki so v študijah raka prostate prejeli 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksela, je bilo 755 bolnikov starih 65 let ali več, vključno z 238 bolniki, starejšimi od 75 let. Delež naslednjih nehematoloških neželenih učinkov so bili pri bolnikih v starosti 65 let ali več za  $\geq 5\%$  večji kot pri mlajših bolnikih: utrujenost (33,5 % v prim. s 23,7 %), astenija (23,7 % v prim. s 14,2 %), zaprtost (20,4 % v prim. s 14,2 %) in dispneja (10,3 % v prim. s 5,6 %). Tudi deleža nevtropenije (90,9 % v prim. z 81,2 %) in trombocitopenije (48,8 % v prim. s 36,1 %) sta bila pri bolnikih v starosti 65 let ali več za 5 % večja kot pri mlajših bolnikih. Nevtropenija in febrilna nevtropenija  $\geq 3$ . stopnje sta bila učinka, katerih delež se je med starostnima skupinama najbolj razlikoval (pri bolnikih v starosti  $\geq 65$  let je bil delež prve za 14 % in druge za 4 % višji kot pri bolnikih v starosti  $< 65$  let) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9. Preveliko odmerjanje**

Za kabazitaksel ni znanega antidota. Predvideni zapleti prevelikega odmerjanja bi vključevali poslabšanje neželenih učinkov, npr. supresije kostnega mozga in gastrointestinalnih težav.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika namestiti v posebno enoto in stanje natančno spremljati. Po odkritju prevelikega odmerjanja mora bolnik čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Uvesti je treba druge ustrezne simptomatske ukrepe.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), taksani.

Oznaka ATC: L01CD04

#### Mehanizem delovanja

Kabazitaksel je zdravilo z delovanjem na novotvorbe. Deluje tako, da poruši celično mikrotubularno mrežje. Kabazitaksel se veže na tubulin in pospešuje združevanje tubulina v mikrotubule, hkrati pa inhibira njihovo razgrajevanje. To povzroči stabilizacijo mikrotubulov s posledičnim inhibiranjem celičnih funkcij v mitozni in interfazi.

#### Farmakodinamični učinki

Kabazitaksel je pokazal širok spekter protitumorskega delovanja proti napredovalim človeškim tumorjem, presajenim mišim. Kabazitaksel deluje na tumorje, občutljive za docetaksel. Poleg tega izkazuje aktivnost v tumorskih modelih, neobčutljivih za kemoterapijo, vključno z docetakselom.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost kabazitaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom so ocenili v randomizirani, odprti mednarodni multicentrični študiji III. faze (študija EFC6193) pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, predhodno zdravljenih s shemo, ki je vsebovala docetaksel.

Celokupno preživetje (CP) je bilo primarno merilo učinkovitosti v študiji.

Sekundarni opazovani dogodki so vključevali preživetje brez napredovanja bolezni [PBN (opredeljeno kot čas od randomizacije do napredovanja tumorja, napredovanja za prostato specifičnega antigena (PSA), napredovanja bolečin ali smrti zaradi katerega koli razloga, kar od tega se je zgodilo najprej)], delež odziva tumorja na podlagi meril RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), napredovanje PSA (opredeljeno kot  $\geq 25$  % porast PSA pri neodzivnih oz.  $> 50$  % porast PSA pri odzivnih), odziv PSA (zmanjšanje koncentracije PSA v serumu za vsaj 50 %), napredovanje bolečin [ocenjeno z lestvico PPI (Present Pain Intensity) iz McGill-Melzackovega vprašalnika in s točkovno oceno AS (Analgesic Score) in odziv bolečin (opredeljen kot 2-točki večje zmanjšanje izhodiščnega medianega PPI brez sočasnega povečanja AS ali kot  $\geq 50$  % zmanjšanje uporabe analgetika od izhodiščne povprečne AS brez hkratnega povečanja bolečin).

Skupno 755 bolnikov je bilo randomiziranih bodisi na prejemanje kabazitaksela 25 mg/m<sup>2</sup> intravensko na 3 tedne za največ 10 ciklov skupaj s prednizonom ali prednizolonom 10 mg peroralno na dan (n = 378) bodisi na prejemanje mitoksantrona 12 mg/m<sup>2</sup> intravensko na 3 tedne za največ 10 ciklov s prednizonom ali prednizolonom 10 mg peroralno na dan (n = 377).

Ta študija je vključevala bolnike, starejše od 18 let, z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, z merljivo boleznijo po merilih RECIST ali z nemerljivo boleznijo, z naraščanjem koncentracije PSA ali pojavom novih lezij in s stanjem zmogljivosti od 0 do 2 po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Bolniki so morali imeti število nevtrofilcev  $> 1500/\text{mm}^3$  in trombocitov  $> 100\,000/\text{mm}^3$ , hemoglobin  $> 10$  g/dl, kreatinin  $< 1,5$  x ZMN, celotni bilirubin  $< 1$  x ZMN ter AST in ALT  $< 1,5$  x ZMN.

V študijo niso bili vključeni bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem, bolniki z miokardnim infarktom v zadnjih 6 mesecih in bolniki z neobvladanimi motnjami srčnega ritma, angino pectoris in/ali hipertenzijo.

Osnovne značilnosti, vključno s starostjo, raso in stanjem zmogljivosti po ECOG (0 do 2), so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene. V skupini, ki je prejela kabazitaksel, je bila povprečna starost 68 let, razpon od 46 do 92 let in porazdelitev po rasah 83,9 % belcev, 6,9 % azijskega/orientalskega porekla, 5,3 % črncev in 4 % drugih.

Mediano število ciklov v skupini s kabazitakselom je bilo 6 in v skupini z mitoksantronom 4. Delež bolnikov, ki so dokončali raziskovano zdravljenje (10 ciklov), je bil v skupini s kabazitakselom 29,4 % in v primerjalni skupini 13,5 %

Celokupno preživetje je bilo značilno daljše s kabazitakselom kot z mitoksantronom (15,1 mesece v primerjavi z 12,7 meseca), s 30 % zmanjšanjem tveganja smrti v primerjavi z mitoksantronom (glejte preglednico 3 in sliko 1).

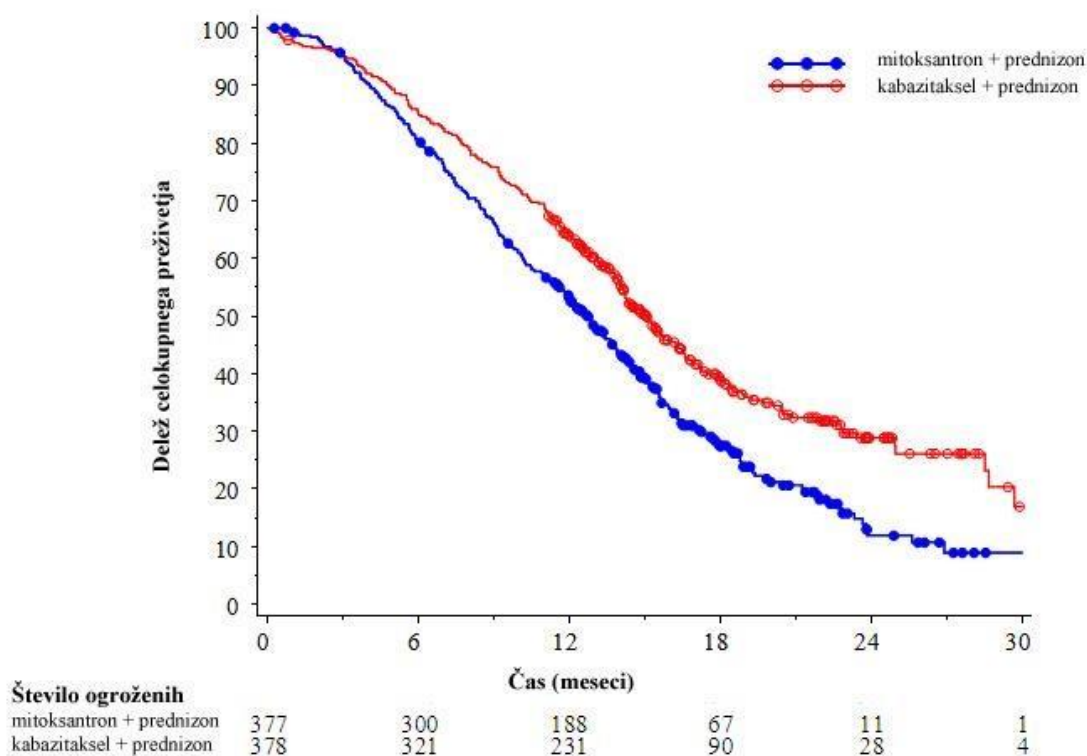
Podskupina z 59 bolniki, ki so predhodno prejeli kumulativni odmerek docetaksela  $< 225$  mg/m<sup>2</sup> (29 bolnikov v skupini s kabazitakselom, 30 bolnikov v skupini z mitoksantronom). V omenjeni skupini ni bilo značilne razlike v celotnem preživetju (ROG (95 % interval zaupanja [IZ] 0,96 (0,49-1,86)).

Preglednica 3 – Učinkovitost kabazitaksela v študiji EFC6193 pri zdravljenju bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate

	<b>kabazitaksel + prednizon n = 378</b>	<b>mitoksantron + prednizon n = 377</b>
<b>Celokupno preživetje</b>		
Število umrlih bolnikov (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Razmerje ogroženosti (ROg) <sup>1</sup> (95 % IZ)	0,70 (0,59-0,83)	
vrednost p	<0,0001	

<sup>1</sup>Razmerje ogroženosti (ROg) je ocenjeno s Coxovim modelom; razmerje ogroženosti, manjše od 1, je v korist kabazitaksela.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja (EFC6193)



V skupini s kabazitakselom je bilo PBN boljše kot v skupini z mitoksantronom 2,8 (2,4–3,0) meseca v primerjavi z 1,4 (1,4–1,7) meseca, ROg (95 % CI) 0,74 (0,64–0,86),  $p < 0,0001$ .

V skupini s kabazitakselom je bil delež odziva tumorja značilno večji 14,4 % (95 % CI: 9,6–19,3) kot v skupini z mitoksantronom 4,4 % (95 % CI: 1,6–7,2),  $p = 0,0005$ .

Sekundarni končni cilji glede PSA so bili v skupini s kabazitakselom pozitivni. V skupini s kabazitakselom je bilo mediano napredovanje PSA 6,4 mesece (95 % CI: 5,1–7,3) in v skupini z mitoksantronom 3,1 meseca (95 % CI: 2,2–4,4), ROg 0,75 meseca (95 % CI: 0,63–0,90),  $p = 0,0010$ .

Odziv PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli kabazitaksel 39,2 % (95 % CI: 33,9– 44,5) in pri bolnikih, ki so prejeli mitoksantron, 17,8 % (95 % CI: 13,7–22,0),  $p = 0,0002$ .

Terapevtski skupini se nista statistično značilno razlikovali glede napredovanja bolečin in odziva bolečin.

V multicentrični, mednarodni, randomizirani, odprti študiji neinferiornosti III. faze (študija EFC11785) so 1200 bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, predhodno zdravljenih s shemo, ki je vsebovala docetaksel, randomizirali na prejetje ali 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) ali 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598) kabazitaksela. Primarno merilo učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (CP). Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala neinferiornost 20 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksela v primerjavi s 25 mg/m<sup>2</sup> (glejte preglednico 4). Odziv PSA se je pojavil pri statistično značilno večjem deležu ( $p < 0,001$ ) bolnikov v skupini s 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9 %) kot v skupini z 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5 %). Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 20 mg/m<sup>2</sup>, je bilo tveganje za napredovanje PSA statistično značilno večje kot pri tistih, ki so prejeli odmerek 25 mg/m<sup>2</sup> (razmerje ogroženosti 1,195, 95 % CI: 1,025 do 1,393). Glede drugih sekundarnih opazovanih dogodkov (PBN, odziv tumorja in bolečin, napredovanje tumorja in bolečin ter štirih podkategorij FACT-P) ni bilo statistično značilnih razlik.

Preglednica 4 – Celokupno preživetje v študiji EFC11785 v skupini s 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksela in skupini z 20 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksela (analiza z-namenom-zdravljenja) – primarno merilo učinkovitosti

	<b>CBZ20+PRED n=598</b>	<b>CBZ25+PRED n=602</b>
<b>Celokupno preživetje</b>		
Število smrti, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Mediano preživetje (95 % CI) (meseči)	13,4 (12,19 to 14,88)	14,5 (13,47 do 15,28)
Razmerje ogroženosti <sup>a</sup>		
v prim. s CBZ25 + PRED	1,024	-
1-stranski 98,89 % UCI	1,184	-
1-stranski 98,89 % LCI	0,922	-

CBZ20 = kabazitaksel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m<sup>2</sup> PRED = prednizon/prednizolon  
CI = interval zaupanja, LCI = spodnja meja intervala zaupanja (Lower Bound of the Confidence Interval), UCI = zgornja meja intervala zaupanja (Upper Bound of the Confidence Interval)

<sup>a</sup> Razmerje ogroženosti je ocenjeno s Coxovim regresijskim modelom sorazmernih ogroženosti. Razmerje ogroženosti < 1 pomeni manjše tveganje z odmerkom kabazitaksela 20 mg/m<sup>2</sup> kot s 25 mg/m<sup>2</sup>.

Varnostni profil odmerka 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksela je bil v študiji EFC11785 kakovostno in količinsko podoben kot v študiji EFC6193. Študija EFC11785 je dokazala boljši varnostni profil odmerka 20 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksela.

Preglednica 5 – Povzetek podatkov o varnosti za skupino z odmerkom kabazitaksela 25 mg/m<sup>2</sup> v primerjavi s skupino z odmerkom kabazitaksela 20 mg/m<sup>2</sup> v študiji EFC11785

	<b>CBZ20 + PRED n=580</b>	<b>CBZ25 + PRED n=595</b>
Mediano število ciklov/mediano trajanje zdravljenja	6/ 18 tednov	7/ 21 tednov
Število bolnikov z zmanjšanjem odmerka n (%)	Z 20 na 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0 %) S 15 na 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6 %)	S 25 na 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5 %) Z 20 na 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2 %) S 15 na 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2 %)
<b>Neželeni učinki vseh stopenj<sup>a</sup> (%)</b>		
Diareja	30,7	39,8
Navzea	24,5	32,1
Utrujenost	24,7	27,1
Hematurija	14,1	20,8
Astenija	15,3	19,7
Zmanjšan apetit	13,1	18,5
Bruhanje	14,5	18,2
Konstipacija	17,6	18,0
Bolečine v hrbtu	11,0	13,9
Klinična nevtropenija	3,1	10,9
Okužba sečil	6,9	10,8
Periferna senzorična nevropatija	6,6	10,6
Disgevzija	7,1	10,6
<b>Neželeni učinki ≥ 3. stopnje<sup>b</sup> (%)</b>		
Klinična nevtropenija	2,4	9,6
Febrilna nevtropenija	2,1	9,2
<b>Hematološke nepravilnosti<sup>c</sup> (%)</b>		
Nevtropenija ≥ 3. stopnje	41,8	73,3
Anemija ≥ 3. stopnje	9,9	13,7
Trombocitopenija ≥ 3. stopnje	2,6	4,2

CBZ20 = kabazitaksel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED = prednizon/prednizolon

<sup>a</sup> Neželeni učinki vseh stopenj z incidenco večjo kot 10 %.

<sup>b</sup> Neželeni učinki ≥ 3. stopnje z incidenco večjo kot 5 %.

<sup>c</sup> Na podlagi laboratorijskih vrednosti.

Izvedli so prospektivno, multinacionalno, randomizirano, z učinkovino kontrolirano, odprto (neslepljeno) študijo IV. faze (študija LPS14201/CARD). Študija je zajela je 255 bolnikov z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (mCRPC), ki so bili predhodno (v kakršnem koli zaporedju) zdravljeni s shemo, ki je vključevala docetaksel, in antiandrogenskim zdravilom

(abirateron ali enzalutamid, z napredovanjem bolezni v 12 mesecih po začetku zdravljenja). Bolnike so randomizirali ali na prejemanje kabazitaksela 25 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne v kombinaciji z 10 mg prednizona/prednizolona na dan (n = 129) ali na prejemanje antiandrogeneskega zdravila (abiraterona 1000 mg enkrat na dan v kombinaciji s 5 mg prednizona/prednizolona dvakrat na dan ali enzalutamida 160 mg enkrat na dan) (n = 126). Primarni opazovani dogodek je bilo radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni (rPBN), kot ga opredeljuje delovna skupina PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, odziv PSA in odziv tumorja.

Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Izhodiščno je bila mediana starost 70 let, 95 % bolnikov je imelo stanje zmogljivosti ECOG 0 do 1 in mediana Gleasonova ocena je bila 8. Enainšestdeset odstotkov (61 %) bolnikov je predhodno prejelo antiandrogeno zdravilo po predhodnem docetakselu.

Študija je dosegla svoj primarni opazovani dogodek: rPBN je bilo s kabazitakselom značilno daljše kot z antiandrogenim zdravilom (8,0 mesecev v primerjavi s 3,7 meseca) in tveganje za radiografsko napredovanje je bilo za 46 % manjše kot z antiandrogenim zdravilom (glejte preglednico 6 in sliko 2).

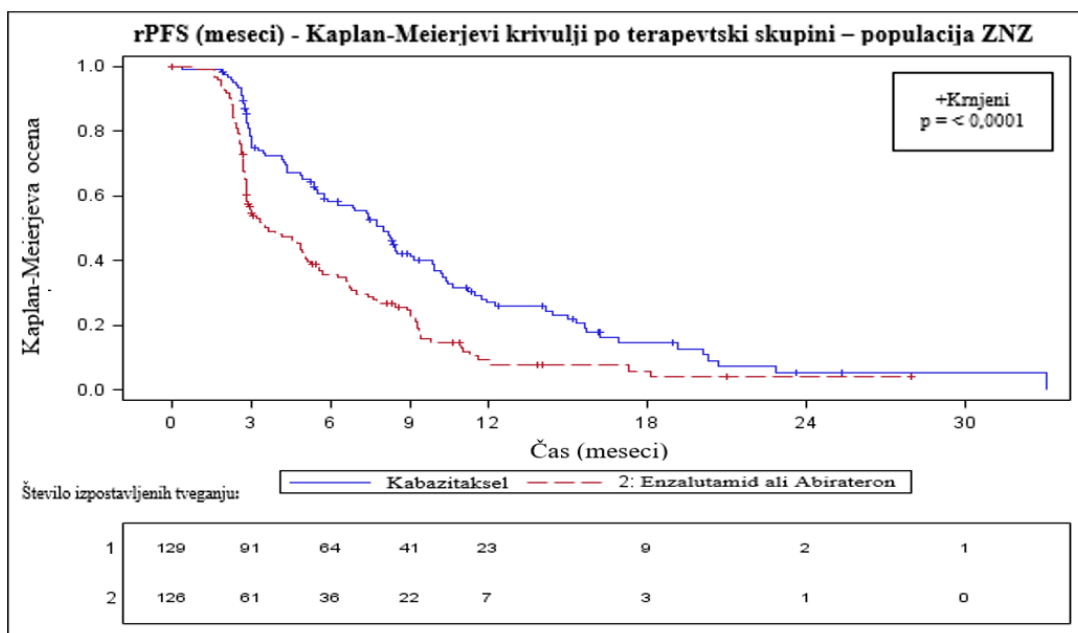
Preglednica 6. Učinkovitost kabazitaksela v študiji CARD za zdravljenje bolnikov z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (analiza populacije z-namenom-zdravljenja) – radiografsko preživetje brez napredovanja bolezni (rPBN)

	Kabazitaksel + prednizon/prednizolon + G-CSF  n=129	Antiandrogeno zdravljenje Abirateron + prednizon/prednizolon ali enzalutamid n=126
Število dogodkov do datuma zamejitve (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Mediano rPBN (mesece) (95 % CI)	8,0 (5,7 do 9,2)	3,7 (2,8 do 5,1)
Razmerje ogroženosti (ROg) (95 % CI)		0,54 (0,40 do 0,73)
Vrednost p <sup>1</sup>		< 0,0001

<sup>1</sup>Stratificirani log-rang test, prag značilnosti = 0,05.

Slika 2 – Primarni opazovani dogodek: Kaplan-Meierjev prikaz radiografskega PBN (populacija ZNZ)





Pokončne črtice označujejo  
krnjene podatke.

Načrtovana analiza rPBN po podskupinah na podlagi stratifikacijskih dejavnikov ob randomizaciji je pokazala razmerje ogroženosti 0,61 (95 % CI: od 0,39 do 0,96) pri bolnikih, ki so predhodno prejeli antiandrogensko zdravilo pred docetakselom, in razmerje ogroženosti 0,48 (95 % CI: od 0,32 do 0,70) pri bolnikih, ki so prehodno prejeli antiandrogensko zdravilo po docetakselu.

Kabazitaksel je bil statistično superioren primerjalnima antiandrogenskima zdraviloma za vse ključne sekundarne opazovane dogodke (z zaščiteno vrednostjo alfa), vključno s celokupnim preživetjem (13,6 meseca s kabazitakselom in 11,0 mesecev z antiandrogenskim zdravilom, ROg 0,64; 95 % CI: 0,46 do 0,89,  $p = 0,008$ ), preživetjem brez napredovanja bolezni (4,4 meseca s kabazitakselom in 2,7 meseca z antiandrogenskim zdravilom, HR 0,52; 95 % CI: 0,40 do 0,68), potrjenim odzivom PSA (36,3 % s kabazitakselom in 14,3 % z antiandrogenskim zdravilom,  $p = 0,0003$ ) in najboljšim odzivom tumorja (36,5 % s kabazitakselom in 11,5 z antiandrogenskim zdravilom,  $p = 0,004$ ).

Varnostne značilnosti kabazitaksela 25 mg/m<sup>2</sup> v študiji CARD so se skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v študijah TROPIC in PROSELICA (glejte poglavje 4.8). Pojavnost neželenih učinkov  $\geq 3$ . stopnje je bila v skupini s kabazitakselom 53,2 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 46,0 %. Pojavnost resnih neželenih učinkov  $\geq 3$ . stopnje je bila v skupini s kabazitakselom 31,7 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 37,1 %. Pojavnost trajnih prenehanj uporabe raziskovanega zdravila zaradi neželenih učinkov je bila v skupini s kabazitakselom 19,8 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 8,1 %. Pojavnost neželenih učinkov s smrtnim izidom je bila v skupini s kabazitakselom 5,6 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 10,5 %.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s kabazitakselom za vse podskupine pediatrične populacije, za indikacijo raka na prostati (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

Kabazitaksel so ovrednotili v odprti, multicentrični študij 1./2. faze, ki so jo izvedli pri skupno 39 pediatričnih bolnikih (v 1. fazi študije so bili pediatričnih bolniki stari od 4 do 18 let in v 2. fazi so bili stari od 3 do 16 let). Druga faza ni pokazala učinkovitosti kabazitaksela v monoterapiji pri pediatrični populaciji s ponovnim ali refraktarnim difuznim intrinzičnim pontinim gliomom (DIPG – Diffuse Intrinsic Pontine Glioma) ali visokostopenjskim gliomom (HGG – High Grade Glioma), zdravljeni s 30 mg/m<sup>2</sup>.

## 5.2. Farmakokinetične lastnosti

Analiza populacijske farmakokinetike je bila opravljena pri 170 bolnikih, vključno z bolniki z napredujočimi solidnimi tumorji ( $n = 69$ ), metastatskim rakom dojke ( $n = 34$ ) in metastatskim rakom prostate ( $n = 67$ ). Ti bolniki so prejeli kabazitaksel v odmerkih od 10 do 30 mg/m<sup>2</sup> na teden ali na 3 tedne.

### Absorpcija

Po 1-urnem intravenskem dajanju 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaksela pri bolnikih z metastatskim rakom prostate ( $n = 67$ ) je bila  $C_{max}$  226 ng/ml (koeficient variacije (CV – Coefficient of Variation): 107 %) in je bila dosežena na koncu 1 urnega infundiranja ( $t_{max}$ ). Povprečna AUC je bila 991 ng.h/ml (CV: 34 %). Pri bolnikih z napredujočimi solidnimi tumorji ( $n = 126$ ) v območju od 10 do 30 mg/m<sup>2</sup> niso ugotovili večjega odstopanja od sorazmernosti odmerku.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}$  – Volume of Distribution) je bil 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> za bolnika z mediano telesno površino 1,84 m<sup>2</sup>).

*In vitro* je bila vezava kabazitaksela na beljakovine v človeškem serumu 89–92 % in do 50 000 ng/ml ni prišlo do nasičenja, kar vključuje največjo koncentracijo, ugotovljeno v kliničnih študijah.

Kabazitaksel je v glavnem vezan na človeški serumski albumin (82,0 %) in na lipoproteine (87,9 % pri HDL, 69,8 % pri LDL in 55,8 % pri VLDL). *In vitro* je bilo razmerje koncentracije v krvi in v plazmi za človeško kri od 0,90 do 0,99, kar kaže, da se je kabazitaksel enako porazdelil med krvjo in plazmo.

### Biotransformacija

Kabazitaksel se izdatno presnovi v jetrih (> 95 %), predvsem z izoencimi CYP3A (80 % do 90 %).

Kabazitaksel je glavna spojina, ki kroži v človeški plazmi. V plazmi so ugotovili sedem presnovkov (vključno s 3 aktivnimi presnovki O-demetilacije); glavni od njih doseže 5 % izpostavljenosti matičnemu zdravilu. Pri človeku se v urinu in blatu izloči okrog 20 presnovkov kabazitaksela.

Na podlagi študij *in vitro* je mogoče, da pri klinično pomembnih koncentracijah kabazitaksela obstaja tveganje za inhibicijo presnove zdravil, ki so predvsem substrati CYP3A. Vendar je klinična študija pokazala, da kabazitaksel (25 mg/m<sup>2</sup> v eni sami 1-urni infuziji) ni spremenil plazemske koncentracije midazolama, ki je testni substrat CYP3A. Zato ni pričakovati, da bi v terapevtskih odmerkih sočasna uporaba substratov CYP3A in kabazitaksela pri bolnikih imela kakšen kliničen vpliv.

Ni pa možnega tveganja zaviranja presnove zdravil, ki so substrati drugih encimov CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 in 2D6), in tudi ne možnega tveganja, da bi kabazitaksel povzročil indukcijo presnove pri zdravilih, ki so substrati CYP1A, CYP2C9 in CYP3A. Kabazitaksel *in vitro* ni inhibiral glavne poti biotransformacije varfarina v 7-hidroksivarfarin, ki poteka preko CYP2C9. Zato *in vivo* ni pričakovati farmakokinetičnega medsebojnega delovanja kabazitaksela na varfarin.

*In vitro* kabazitaksel ni inhibiral beljakovin, odpornih proti več zdravilom (MRP - Multidrug-Resistant Proteins) MRP1 in MRP2 ali prenašalcev organskih kationov (Organic Cation Transporter - OCT1). Kabazitaksel je zavrl transport P-glikoproteina (PgP) (digoksin, vinblastin), rezistenčnih beljakovin raka dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Proteins) (metotreksat) in organskih anionskih prenašalnih polipeptidov 1B3 (OATP - Organic Anion Transporting Polypeptide) OATP1B3 (CCK8) v koncentracijah, ki so bile vsaj 15-krat tolikšne, kot so jih zabeležili v kliničnih okoliščinah; hkrati pa je kabazitaksel zavrl transport OATP1B1 (estradiol-17 $\beta$ -glukuronid) v koncentracijah, ki so bile le 5-krat tolikšne, kot so jih zabeležili v kliničnih okoliščinah. Zato tveganje medsebojnega delovanja s substrati MRP, OCT1, PgP, BCRP in OATP1B3 *in vivo* pri odmerku 25 mg/m<sup>2</sup> ni verjetno. Tveganje medsebojnega delovanja s prenašalcem OATP1B1 je možno, predvsem v času trajanja infuzije (1 uro) in do 20 minut po koncu infuzije (glejte poglavje 4.5).

### Izločanje

Po 1-urni intravenski infuziji [14C]-kabazitaksela bolnikom v odmerku 25 mg/m<sup>2</sup>, se je približno 80 % danega odmerka odstranilo v 2 tednih. Kabazitaksel se v glavnem izloči v blatu v obliki številnih presnovkov (76 % odmerka), na račun ledvičnega izločanja kabazitaksela in presnovkov pa gre manj kot 4 % odmerka (2,3 % kot nespremenjeno zdravilo v urinu).

Kabazitaksel ima velik plazemski očistek 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> za bolnika z mediano telesno površino 1,84 m<sup>2</sup>) in dolg terminalni razpolovni čas 95 ur.

### Posebne populacije

#### *Starejši bolniki*

V populacijski farmakokinetični analizi 70 bolnikov, starih 65 let in več (57 bolnikov starih od 65 do 75 let in 13 bolnikov starejših od 75 let), niso opazili vpliva starosti na farmakokinetiko kabazitaksela.

#### *Pediatrični bolniki*

Varnost in učinkovitost kabazitaksela pri otrocih in mladostnikih do 18 let nista ugotovljeni.

#### *Okvara jeter*

Kabazitaksel se odstranjuje predvsem z jetrno presnovo.

Namenska študija pri 43 bolnikih z rakom in okvaro jeter ni pokazala, da bi blaga (celokupni bilirubin >1 - do ≤ 1,5 x ZMN ali AST > 1,5 x ZMN) ali zmerna (celokupni bilirubin > 1,5- do ≤ 3,0 x ZMN) okvara jeter vplivali na farmakokinetiko kabazitaksela. Največji tolerirani odmerek (MTD – maximally tolerated dose) kabazitaksela je bil 20 mg/m<sup>2</sup> (blaga okvara) oziroma 15 mg/m<sup>2</sup> (zmerna okvara).

Pri 3 bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 x ZMN) so v primerjavi z bolniki z blago okvaro jeter opažali 39 % zmanjšanje očistka; to kaže na določen vpliv hude okvare jeter na farmakokinetiko kabazitaksela. MTD kabazitaksela pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni bil ugotovljen. Glede na podatke o varnosti in prenašanju je treba bolnikom z blago okvaro jeter odmerek zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zdravilo Kabazitaksel Fresenius Kabi kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara ledvic*

Kabazitaksel se le minimalno izloča skozi ledvice (2,3 % odmerka). Populacijska farmakokinetična analiza 170 bolnikov, med katerimi je bilo 14 bolnikov z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/min) in 59 bolnikov z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 50 do 80 ml/min), je pokazala, da blaga do zmerna okvara ledvic nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko kabazitaksela. To je bilo potrjeno z namensko primerjalno farmakokinetično študijo bolnikov s solidnimi tumorji in normalnim delovanjem ledvic (8 bolnikov) ali z zmerno (8 bolnikov) ali hudo (9 bolnikov) okvaro ledvic, ki so prejeli več ciklov kabazitaksela v enkratni intravenski infuziji do 25 mg/m<sup>2</sup>.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

Neželeni učinki, ki jih niso zabeležili v kliničnih študijah, ugotovili pa so jih pri psih po enkratnem odmerku, 5-dnevni in tedenski uporabi ob izpostavljenostih, ki so bile manjše od klinične izpostavljenosti, in bi lahko bile pomembne za klinično uporabo, so arteriolna/periarteriolna nekroza v jetrih, hiperplazija žolčnih izvodilcev in/ali nekroza jetrnih celic (glejte poglavje 4.2).

Neželeni učinki, ki jih niso zabeležili v kliničnih študijah, ugotovili pa so jih pri podganah med študijami toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ob izpostavljenostih, večjih od klinične izpostavljenosti, in bi lahko bile pomembne za klinično uporabo, so očesne bolezni, katerih značilnost je otekanje/degeneracija subkapsularnih vlaken leče. Ti učinki so bili po 8 tednih delno reverzibilni.

Študij kancerogenosti s kabazitakselom niso izvedli.

Kabazitaksel ni povzročil mutacij v bakterijskem testu reverzne mutacije (Amesovem testu). V testu na človeških limfocitih *in vitro* ni bil klastogen (ni induciral strukturnih kromosomskih aberacij, povečal pa je število poliploidnih celic) ter je izzval povečanje mikrojedrov v testih *in vivo* na podganah. Toda ti genotoksični izsledki so inherentni farmakološkemu delovanju spojine (inhibiranje depolimerizacije tubulina) in so jih opazili pri zdravilih, ki imajo enako farmakološko delovanje.

Kabazitaksel ni vplival na zmožnost parjenja ali plodnost zdravljenih podganjih samcev. Toda v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so pri podganah opazili degeneracijo semenskih

veziklov in atrofijo semenskih tubulov v modih, pri psih pa degeneracijo testisov (minimalno nekrozo posameznih epitelijskih celic v epididimisu). Izpostavljenosti pri živalih so bile podobne ali manjše kot pri ljudeh, ki prejemajo klinično pomembne odmerke kabazitaksela.

Kabazitaksel je bil embriofetotoksičen pri podganjih samicah, ki so ga prejemale intravensko enkrat na dan od 6. do 17. dneva gestacije, v povezavi s toksičnostjo za samice-matere; embriofetotoksični učinki so obsegali smrt plodov in zmanjšanje povprečne plodove telesne mase, povezano z zapoznelo osifikacijo okostja. Izpostavljenosti pri živalih so bile manjše kot pri ljudeh, ki prejemajo klinično pomembne odmerke kabazitaksela. Kabazitaksel pri podganah prehaja skozi placentno pregrado.

Pri podganah se kabazitaksel in njegovi presnovki izločijo v materinem mleku v količini do 1,5 % uporabljenega odmerka v 24 urah.

#### Ocena tveganja za okolje (ERA – Environmental Risk Assessment)

Rezultati študij ocene tveganja za okolje kažejo, da uporaba kabazitaksela ne povzroča pomembnega tveganja za vodno okolje (glejte poglavje 6.6 za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80  
brezvodni etanol  
citronska kislina

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### **6.3. Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

3 leta.

#### Po odprtju

Viala je za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

#### Po končnem redčenju v vreči/steklenici za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje sta dokazano 8 ur pri temperaturi 15-35 °C (vključno z 1-urnim časom infundiranja) ali 48 ur v hladilniku (vključno z 1-urnim časom infundiranja) v infuzijskih vsebnikih brez PVC.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj po pripravi. Če ni uporabljena takoj, so pogoji in čas shranjevanja odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2° C do 8° C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.  
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

3 ml koncentrata v 6 mililitrski prozorni valjasti stekleni viali (tipa I) zaprti z zamaškom iz klorobutilne gume (serum) in zapečateni z oranžno aluminijasto zaporko (flip-off).

Škatla vsebuje eno vialo za enkratno uporabo.

## 6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Kabazitaksel Fresenius Kabi lahko pripravlja in daje le zdravstveno osebje, ki je večje ravnanja s citotoksičnimi zdravili. Nosečnice, ki so del tega zdravstvenega osebja, ne smejo rokovati z zdravilom. Tako kot velja za druga zdravila proti raku, je tudi pri pripravi raztopin kabazitaksela in ravnanju z njimi potrebna previdnost; uporabiti je treba pripomočke za prestrezanje, osebno zaščitno opremo (npr. rokavice) in upoštevati je treba postopke priprave. Če pride kabazitaksel v kateri koli fazi ravnanja z njim v stik s kožo, je treba kožo takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava raztopine za intravensko uporabo

Zdravilo Kabazitaksel Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE potrebuje predhodnega redčenja z vehiklom in je že pripravljeno za dodajanje raztopini za infundiranje.

NE UPORABLJAJTE skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo kabazitaksel z drugo koncentracijo. Zdravilo Kabazitaksel Fresenius Kabi vsebuje 20 mg/ml kabazitaksela (vsaj 3 ml uporabnega volumna). Viala je za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj. Neuporabljeno raztopino zavrzite. Za dajanje predpisanega odmerka bo morda potrebna več kot ena viala koncentrata zdravila Kabazitaksel Fresenius Kabi.

Postopek redčenja za pripravo raztopine za infundiranje je treba izvesti na aseptičen način.

### Priprava raztopine za infundiranje

#### 1. korak

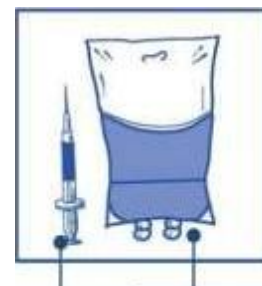
Z graduirano brizgo, ki ima nameščeno iglo, aseptično odvzemite potrebno količino zdravila Kabazitaksel Fresenius Kabi (ki vsebuje 20 mg/ml kabazitaksela).  
Primer: za odmerek 45 mg kabazitaksela potrebujete 2,25 ml zdravila Kabazitaksel Fresenius Kabi.



koncentrat  
20 mg/ml

#### 2. korak

Injicirajte v sterilni vsebnik brez PVC, v katerem je bodisi 5 % raztopina glukoze bodisi 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za infundiranje. Koncentracija pripravljene raztopine za infundiranje mora biti med 0,10 mg/ml in 0,26 mg/ml.

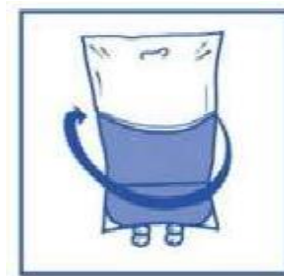


Zahtevana količina  
koncentrata

5 % raztopina  
glukoze ali 9 mg/ml  
(0,9 %) raztopina  
natrijevega klorida za  
infundiranje

### 3. korak

Odstranite brizgo in vsebino vreče ali steklenice za infundiranje ročno premešajte z obračanjem sem in tja. Raztopina za infundiranje je bistra in brezbarvna raztopina.



### 4. korak

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba pripravljeno infuzijsko raztopino pred uporabo vizualno pregledati. Ker je raztopina za infundiranje prenasočena, lahko s časom kristalizira. V tem primeru se raztopine ne sme uporabiti in jo je treba zavreči.



Infuzijsko raztopino je treba uporabiti takoj. Vendar pa je čas shranjevanja do uporabe lahko daljši v specifičnih pogojih, omenjenih v poglavju 6.3.

Infuzijo je priporočljivo dati po infuzijski liniji, ki ima filter z nominalno velikostjo por 0,22 mikrometrov (nanaša se tudi na 0,2 mikrometrov).

Za pripravo in dajanje kabazitaksela ne uporabljate infuzijskih vsebnikov iz PVC ali kompletov za infundiranje iz poliuretana.

Zdravilo Kabazitaksel Fresenius Kabi se ne sme mešati z drugimi zdravili razen z omenjenimi.

Preostalo zdravilo in vse materiale, uporabljene za njegovo rekonstitucijo, redčenje in dajanje, je potrebno uničiti po bolnišničnih postopkih, ki veljajo za citotoksična sredstva in v skladu z veljavno zakonodajo, ki se nanaša na odstranjevanje odpadkov nevarnih snovi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Avstrija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02945/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 11. 2022

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 8. 2022