

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eleber 60 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata vsebuje 40 mg kabazitaksela.

Ena viala z 1,5 ml (nominalni volumen) koncentrata vsebuje 60 mg kabazitaksela.

Po uvodnem redčenju s celotno količino vehikla vsebuje en mililiter raztopine 10 mg kabazitaksela.

Opomba: Obe viali, viala s koncentratom Eleber 60 mg/1,5 ml (volumen polnjenja: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) in viala z vehiklom (volumen polnjenja: 5,67 ml), vsebujeta presežek za nadomestitev izgube tekočine med pripravo. Presežek zagotavlja, da po redčenju s **CELOTNO** količino priloženega vehikla raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vehikla vsebuje 542,4 mg 100 % etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena viskozna raztopina.

Vehikel je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eleber 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 vključevala docetaksel (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Premedikacija

Priporočeno shemo premedikacije naj bi se začelo izvajati vsaj 30 minut pred vsakim dajanjem kabazitaksela, in sicer z naslednjimi intravenskimi zdravili, da bi zmanjšali tveganje in izrazitost preobčutljivosti:

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

Priporočljiva je profilaksa z antiemetiki; profilakso je mogoče dajati peroralno ali intravensko, kot je potrebno.

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

Odmerjanje

Priporočeni odmerek kabazitaksela je 25 mg/m² v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne v kombinaciji z s peroralnim prednizonom ali prednizolonom v odmerku 10 mgvsak dan ves čas zdravljenja.

Prilagoditve odmerka

Če se bolnikom pojavijo naslednji neželeni učinki (stopnje so po 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

Neželeni učinek	Prilagoditev odmerka
Dolgotrajna nevtropenija ≥ 3. stopnje (dlje kot 1 teden) kljub ustreznemu zdravljenju, vključno z G-CSF	Odložite zdravljenje, dokler ni število nevtrofilcev > 1.500 celic/mm ³ , potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Febilna nevtropenija ali nevtropenična okužba	Odložite zdravljenje do izboljšanja ali izginotja in dokler ni število nevtrofilcev > 1.500 celic/mm ³ , potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Driska ≥ 3. stopnje ali trdovratna driska kljub ustreznemu zdravljenju, vključno z nadomeščanjem tekočine in elektrolitov	Odložite zdravljenje do izboljšanja ali izginotja, potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Periferna nevropatija ≥ 2. stopnje	Odložite zdravljenje do izboljšanja, potem odmerek kabazitaksela zmanjšajte s 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .

Če se bolniku tudi ob odmerku 20 mg/m² še pojavlja kateri od teh učinkov, pride v poštev dodatno zmanjšanje odmerka na 15 mg/m² ali prenehanje zdravljenja s kabazitakselom. Podatkov o bolnikih z odmerkom pod 20 mg/m² je malo.

Posebne populacije

Okvara jeter

Kabazitaksel se izdatno presnovi v jetrih. Bolnikom z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1 do ≤ 1,5-kratna zgornja normalna meja (ZNM) ali aspartat-aminotransferaza (AST) > 1,5-kratna ZNM) je treba odmerek kabazitaksela zmanjšati na 20 mg/m². Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba kabazitaksel uporabljati previdno in ob skrbnem spremljanju varnosti.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin > 1,5- do ≤ 3,0-kratna ZNM) je bil največji tolerirani odmerek (MTD – maximum tolerated dose) 15 mg/m². Če je predvideno zdravljenje pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, odmerek kabazitaksela ne sme preseči 15 mg/m². Vendar je za ta odmerek na voljo le malo podatkov o učinkovitosti.

Zdravila Eleber se ne sme dajati bolnikom s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3-kratna ZNM (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Kabazitaksel se le minimalno izloča skozi ledvice. Bolnikom 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 m²) je treba glede na njihovo stanje in zaradi maloštevilnih dostopnih podatkov zdraviti previdno in jih med zdravljenjem natančno kontrolirati (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).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Potrebno se je izogibati sočasni uporabi drugih zdravil, ki so močni induktorji ali močni zaviralci CYP3A. Toda, če bolniki sočasno potrebujejo močan zaviralec CYP3A, je treba razmisliti o 25 % znižanju odmerka kabazitaksela (glejte poglavji 4.4. in 4.5).

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 Eleber je namenjeno intravenski uporabi.

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.

Zdravila Eleber se ne sme mešati z nobenimi drugimi zdravili razen z tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na kabazitaksel, druge taksane, ali polisorbit 80 ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Število nevtrofilcev manj kot $1.500/\text{mm}^3$.
- Huda okvara jeter (celokupni bilirubin > 3-kratna ZNM).
- 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. Hude preobčutljivostne reakcije zahtevajo takojšnjo prekinitve dajanja kabazitaksela in ustrezno zdravljenje. Bolniki z anamnezo preobčutljivostnih reakcij ne smejo znova dobiti kabazitaksela (glejte poglavje 4.3).

Supresija kostnega mozga

Lahko pride do supresije kostnega mozga, ki se kaže kot nevtropenija, anemija, trombocitopenija ali pancitopenija (glejte "Tveganje nevtropenije" in "Anemija" v poglavju 4.4 spodaj).

Tveganje nevtropenije

Bolniki, zdravljeni s kabazitakselom, lahko za zmanjšanje tveganja ali obvladovanje zapletov nevtropenije (febrilne nevtropenije, dolgotrajne nevtropenije ali nevtropenične okužbe) profilaktično prejema G-CSF po smernicah ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) in/ali veljavnih smernicah ustanove. O primarni profilaksi z G-CSF je treba razmisliti pri bolnikih z velikim kliničnim tveganjem (starost > 65 let, slabo stanje zmogljivosti, 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 izrazitost nevtropenije.

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

V primeru febrilne nevtropenije ali dolgotrajne nevtropenije kljub ustreznemu zdravljenju je treba odmerke 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, zvišana telesna temperatura, dolgotrajna zaprtost, driska, z nevtropenijo ali brez nje, so lahko zgodnji znaki resnih toksičnih učinkov na prebavilih in jih je treba takoj ovrednotiti in zdraviti. Potrebna je lahko odložitev ali prekinitve zdravljenja s kabazitakselom.

Tveganje navzee, bruhanja, driske in dehidracije

Če se bolnikom 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 ≥ 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, ki jih najbolj ogrožajo zapleti 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 (npr. parestezije, dizestezije) in periferne motorične nevropatije. Bolnikom, ki prejemajo kabazitaksel, je treba naročiti, naj pred nadaljevanjem zdravljenja obvestijo svojega zdravnika, če se jim pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečine, pekoč občutek, mravljinčenje, omrtvičenost 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 mg/m² na 20 mg/m² (glejte poglavje 4.2).

Anemija

Pri bolnikih, ki so dobivali kabazitaksel, so opažali anemijo (glejte poglavje 4.8). Pred zdravljenjem s kabazitakselom in v primeru, da se bolniku pojavijo znaki ali simptomi anemije ali izgube krvi, je treba kontrolirati hemoglobin in hematokrit. Pri bolnikih, ki imajo hemoglobin < 10 g/dl, je potrebna previdnost in treba je ustrezno ukrepati, kot je klinično indicirano.

Tveganje odpovedi ledvic

Ledvične motnje so bile opisane 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 kadarkoli bolnik navede spremembo v količini izločenega urina. V primeru kakršnega koli poslabšanja delovanja ledvic do odpovedi ledvic ≥ 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 simptomi ali pride do poslabšanja pljučne funkcije, je treba bolnike skrbno spremljati, nemudoma ugotoviti vzrok in ga ustrezno zdraviti. Priporočljiva je prekinitve 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 srčnih aritnij

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

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih ≥ 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 Eleber je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 -kratna ZNM) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

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

Medsebojna delovanja

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

Kontracepcijski ukrep

Moški morajo uporabljati kontracepcijo med zdravljenjem in še 4 mesece po prenehanju zdravljenja s kabazitakselom (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

Viala vehikla vsebuje 96 % etanol (13 % v/v alkohola), kar ustreza 542,4 mg 100 % etanola na odmerek. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 10 ml piva oziroma 4 ml vina.

Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da se kabazitaksel v glavnem presnovi s CYP3A4 (80 % do 90 %) (glejte poglavje 5.2)

Zaviralci CYP3A

Ponavljajoča se uporaba ketokonazola (400 mg enkrat na dan), ki je močan zaviralec CYP3A, je povzročila 20 % zmanjšanje očistka kabazitaksela; to ustreza 25 % povečanju 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

Ponavljajoča se uporaba rifampina (600 mg enkrat na dan), ki je močan induktor CYP3A, je povečala 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. Pred jemanjem substratov OATP1B1 se priporoča časovni interval 12 ur pred infuzijo in vsaj 3 ure po koncu infuzije.

Cepjenja

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 ali oslabiljena (inaktivirana) cepiva, toda odziv na takšna cepiva je lahko manjši.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcijski ukrep

Zaradi genotoksičnega tveganja kabazitaksela (glejte poglavje 5.3) morajo moški med zdravljenjem in še 4 mesece po prenehanju zdravljenja s kabazitakselom uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

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 indiciran za uporabo pri ženskah.

Dojenje

Razpoložljivi podatki o farmakokinetiki pri živalih kažejo, da se kabazitaksel in njegovi presnovki izločajo v mleku (glejte poglavje 5.3).

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). Pri človeku ni mogoče izključiti vpliva na plodnost moških glede na farmakološko delovanje taksanov, njihov genotoksični potencial preko anevgenega mehanizma in vpliv več spojin iz te skupine na plodnost v študijah na živalih.

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 upravljanja s stroji, ker lahko povzroči utrujenost in omotico. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, 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 1092bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, zdravljenih s 25 mg/m² kabazitaksela enkrat na 3 tedne. Bolniki so mediano prejeli od 6 do 7 ciklov kabazitaksela.

Pojavnosti iz združene analize teh 3 preskušanj so prikazane spodaj in na 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 ≥ 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.

Tabelaričen seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 2 po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti MedDRA. Znotraj vsake skupine, je pogostnost neželenih učinkov navedena po padajoči resnosti. Izrazitost neželenih učinkov je ocenjena po skupnih merilih toksičnosti 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 iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Opisani neželeni učinki in hematološke nepravilnosti med zdravljenjem s kabazitakselom skupaj s prednizonom ali prednizolonom iz združene analize (n = 1092)

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje			≥ 3 . stopnje n (%)
		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 ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	anemija ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	levkopenija ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	trombocitopenija ^a	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	dizgvezija		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)
	parestezija		46 (4,2)		0
	hipestezija		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	omotica		63 (5,8)		0
	glavobol		56 (5,1)		1 (< 0,1)

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje			≥3. stopnje n (%)
		n (%)			
		Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	
	letargija		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	išias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Očesne bolezni	konjunktivitis		11 (1,0)		0
	močnejše solzenje		22 (2,0)		0
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus			7 (0,6)	0
	vrtočlavičica		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)	
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)
	zaprtost	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)
	krvavitev iz danke		14 (1,3)		4 (0,4)
	suha usta		19 (1,7)		2 (0,2)
	napihjenost v trebuhu		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)
	gastrointestinalna perforacija			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	gastrointestinalna krvavitev			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

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinek	Vse stopnje			≥3. stopnje n (%)
		n (%)	Zelo pogosti	Pogosti	
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)
	bolečina ledveno		31 (2,8)		1 (0,2)
	mišična šibkost		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)
	dizurija		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)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	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)
	vnetje sluznice		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	bolečina		36 (3,3)		7 (0,6)
	bolečina v prsih		11 (1,0)		2 (0,2)
	edemi			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	mrzlica		12 (1,1)		0
	splošno slabo počutje		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)

^a 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3 . stopnje. Pojavnost tahikardije je bila med prejemniki kabazitaksela 1,0 %, od tega manj kot 0,1 % ≥ 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 dogodek ni bil povezan.

Hematurija

V združeni analizi so hematurijo vseh stopenj pri odmerku 25 mg/m² 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 ≥ 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. Opisani so bili tudi gastrointestinalna krvavitev, gastrointestinalna perforacija in ileus (zapora 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 pojava pomnjenja obsevanja ("radiation recall"), 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/m² kabazitaksela, je bilo 755 bolnikov starih 65 let ali več, vključno z 238 bolniki, starejšimi od 75 let. Deleži naslednjih nehematoloških neželenih učinkov so bili pri bolnikih v starosti 65 let ali več za ≥ 5 % večji kot pri mlajših bolnikih: utrujenost (33,5 % v prim. z 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 za 5 % večja kot pri mlajših bolnikih. Nevtropenija in febrilna nevtropenija ≥ 3 . stopnje sta bila učinka, katerih delež se je med starostnima skupinama najbolj razlikoval (pri bolnikih v starosti ≥ 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 spletna stran: www.jazmp.si S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za kabazitaksel ni znanega antidota. Predvideni zapleti prevelikega odmerjanja bi obsegali poslabšanje neželenih učinkov, npr. supresije kostnega mozga in gastrointestinalnih težav. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika namestiti v posebno enoto in ga natančno kontrolirati. Po odkritju prevelikega odmerjanja mora bolnik čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Uporabiti 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 zavre njihovo razgrajevanje. To povzroči stabilizacijo mikrotubulov s posledičnim zavrtjem celičnih funkcij v mitozni in interfazi.

Farmakodinamski učinki

Kabazitaksel je pokazal širok spekter protitumorskega delovanja proti napredovalim človeškim tumorjem, presajenim mišim. Kabazitaksel je aktiven v tumorjih, občutljivih za docetaksel. Poleg tega se je izkazal za aktivnega 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 obsegala docetaksel.

Celokupno preživetje (CP) je bilo primarni opazovani dogodekučinkovitosti v študiji. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali preživetje brez napredovanja [PBN (opredeljeno kot čas od randomizacije do napredovanja tumorja, napredovanja prostatičnospecifičnega antigena (PSA), napredovanja bolečin ali smrti zaradi kateregakoli 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 ≥ 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).

Skupaj 755 bolnikov je bilo randomiziranih bodisi na prejetje kabazitaksela 25 mg/m² intravensko na 3 tedne za največ 10 ciklov skupaj s prednizonom ali prednizonom 10 mg peroralno na dan (n = 378) bodisi na prejetje mitoksantrona 12 mg/m² intravensko na 3 tedne za največ 10 ciklov s prednizonom ali prednizonom 10 mg peroralno na dan (n = 377).

Ta študija je vključila 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 $> 1.500/\text{mm}^3$ in trombocitov $> 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobin $> 10\text{ g/dl}$, kreatinin $< 1,5$ -kratno ZNM, celotni bilirubin < 1 -kratno ZNM ter AST in ALT $< 1,5$ -kratno ZNM.

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 terapijskima krakoma uravnotežene. V skupini, ki je prejela kabazitaksel, je bila povprečna starost 68 let (razpon: od 46 do 92) 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 meseca v primerjavi z 12,7 meseca), s 30 % zmanjšanjem tveganja smrti v primerjavi z mitoksantronom (glejte preglednico 3 in sliko 1).

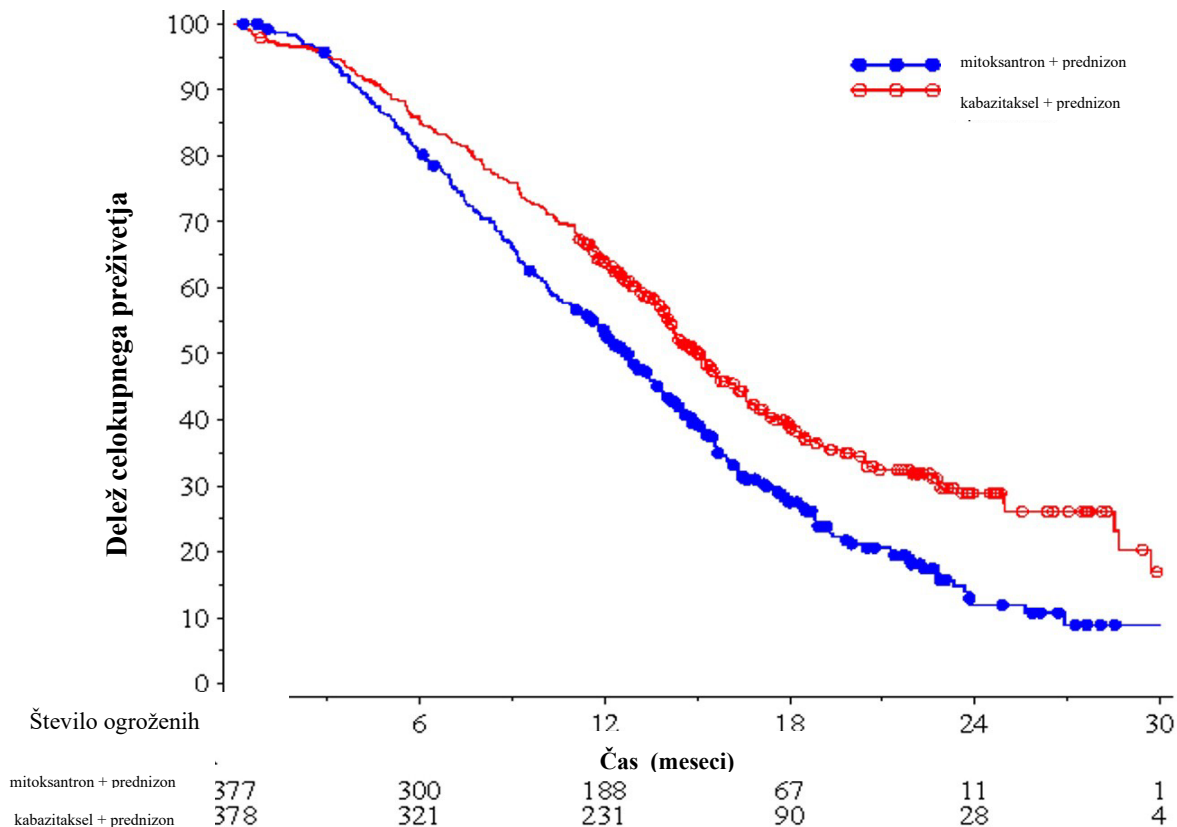
Podskupina z 59 bolniki, ki so predhodno prejeli kumulativni odmerek docetaksela $< 225\text{ mg/m}^2$ (29 bolnikov v kraku s kabazitakselom, 30 bolnikov v kraku z mitoksantronom). V omenjeni skupini ni bilo značilne razlike v celotnem preživetju (ROg (95% IZ) 0,96 (0,49-1,86))

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

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

¹ Razmerje ogroženosti je ocenjeno s Coxovim modelom; razmerje ogroženosti, manjše od 1, je v korist kabazitaksela.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja (EFC6193)



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

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

Sekundarni opazovani dogodki PSA so bili v kraku s kabazitakselom pozitivni. V kraku s kabazitakselom je bilo mediano napredovanje PSA 6,4 mesece (95 % IZ: 5,1–7,3) in v kraku z mitoksantronom 3,1 meseca (95 % IZ: 2,2–4,4), ROg 0,75 meseca (95 % IZ: 0,63–0,90), $p = 0,0010$. Odziv PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli kabazitaksel, 39,2 % (95 % IZ: 33,9–44,5) in pri bolnikih, ki so prejeli mitoksantron, 17,8 % (95 % IZ: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

Terapevtska kraka se nista statistično značilno razlikovala 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 vključevala docetaksel, randomizirali na prejemanje ali 25 mg/m² (n = 602) ali 20 mg/m² (n = 598) kabazitaksela. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS).

Študija je dosegla svoj primarni cilj in je dokazala neinferiornost 20 mg/m² kabazitaksela v primerjavi s 25 mg/m² (glejte preglednico 4). Odziv PSA se je pojavil pri statistično značilno večjem deležu ($p < 0,001$) bolnikov v skupini s 25 mg/m² (42,9 %) kot v skupini z 20 mg/m² (29,5 %). Pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 20 mg/m², je bilo tveganje za napredovanje PSA statistično značilno večje kot pri tistih, ki so prejeli odmerek 25 mg/m² (razmerje ogroženosti 1,195, 95 % IZ: 1,025 do 1,393). Glede drugih sekundarnih opazovanih dogodkov (PFS, odziv tumorja in bolečin, napredovanje tumorja in bolečin in štirih podkategorij FACT-P) ni bilo statistično značilnih razlik.

Preglednica 4: Celokupno preživetje v študiji EFC11785 v skupini s 25 mg/m² kabazitaksela in skupini z 20 mg/m² kabazitaksela (analiza z-namenom-zdravljenja) – primarni opazovani dogodek učinkovitosti

	CBZ20 + PRED n = 598	CBZ25 + PRED n = 602
Celokupno preživetje		

Število smrti, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediano preživetje (95 % IZ) (meseči)	13,4 (12,19 do 14,88)	14,5 (13,47 do 15,28)
Razmerje ogroženosti ^a		
v prim. s CBZ25 + PRED	1,024	-
1-stranski 98,89 % ZIZ	1,184	-
1-stranski 98,89 % SIZ	0,922	-

CBZ20 = kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m², PRED = prednizon/prednizolon
 IZ = interval zaupanja, SIZ = spodnja meja intervala zaupanja, ZIZ = zgornja meja intervala zaupanja

^a Razmerje ogroženosti je ocenjeno s Coxovim regresijskim modelom sorazmernih ogroženosti.
 Razmerje ogroženosti < 1 pomeni manjše tveganje z odmerkom kabazitaksela 20 mg/m² kot s 25 mg/m².

Varnostne značilnosti 25 mg/m² kabazitaksela so bile v študiji EFC11785 kakovostno in količinsko podobne kot v študiji EFC6193. Študija EFC11785 je dokazala boljše varnostne značilnosti odmerka 20 mg/m² kabazitaksela.

Preglednica 5: Povzetek podatkov o varnosti za skupino z odmerkom kabazitaksela 25 mg/m² v primerjavi s skupino z odmerkom kabazitaksela 20 mg/m² v študiji EFC11785

	CBZ20 + PRED n = 580	CBZ25 + PRED n = 595
Mediano število ciklusov/mediano trajanje zdravljenja	6/ 18 tednov	7/ 21 tednov
Število bolnikov z zmanjšanjem odmerka n (%)	Z 20 na 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) S 15 na 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	S 25 na 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) Z 20 na 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) S 15 na 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Neželenih učinkov vseh stopenj^a (%)		
Diareja	30,7	39,8
Slabost	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

Neželeni učinki ≥ 3 . stopnje ^b (%)		
Klinična nevtropenija	2,4	9,6
Febrilna nevtropenija	2,1	9,2
Hematološke nepravilnosti ^c (%)		
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/m², CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m², PRED = prednizon/prednizolon

a Neželeni učinki vseh stopenj z incidenco nad 10 %

b Neželeni učinki ≥ 3 . stopnje z incidenco nad 5 %

c 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 prejetje kabazitaksela 25 mg/m² na 3 tedne v kombinaciji z 10 mg prednizona/prednizolona na dan (n = 129) ali na prejetje antiandrogenskega 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 (rPFS), kot ga opredeljuje delovna skupina PCWG2 (PCWG2 - Prostate Cancer Working Group-2). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, odziv PSA in odziv tumorja.

Demografske in izhodiščne značilnosti 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 antiandrogensko zdravilo po predhodnem docetakselu.

Študija je dosegla svoj primarni opazovani dogodek: rPFS je bilo s kabazitakselom značilno daljše kot z antiandrogenskim zdravilom (8,0 mesecev v primerjavi s 3,7 meseca) in tveganje za radiografsko napredovanje je bilo za 46 % manjše kot z antiandrogenskim 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 (rPFS)

	kabazitaksel + prednizon/prednizolon + G-CSF n = 129	Antiandrogensko zdravljenje: Abirateron + prednizon/prednizolon ali enzalutamid n = 126
Število dogodkov na datum zamejitve (%)	95 (73,6%)	101 (80,2 %)
Mediano rPFS (mesece) (95 % IZ)	8,0 (od 5,7 do 9,2)	3,7 (od 2,8 do 5,1)
Razmerje ogroženosti (ROg) (95 % IZ)		0,54 (od 0,40 do 0,73)
Vrednost p ¹		< 0,0001

¹stratificirani test log-rank, prag pomembnosti = 0,05

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

Pokončne črtice označujejo okrnjene podatke.

Načrtovana analiza rPFS po podskupinah na podlagi stratifikacijskih dejavnikov ob randomizaciji je pokazala razmerje ogroženosti 0,61 (95 % IZ: od 0,39 do 0,96) pri bolnikih, ki so predhodno prejeli antiandrogensko zdravilo pred docetakselom, in razmerje ogroženosti 0,48 (95 % IZ: 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 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 % IZ: 0,46 do 0,89, $p = 0,008$), preživetjem brez napredovanja bolezni (4,4 meseca s kabazitakselom in 2,7 meseca z antiandrogenskim zdravilom, ROg 0,52,; 95 % IZ: 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/m² v študiji CARD so se skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v študijah TROPIC in PROSELICA (glejte poglavje 4.8). Pojavnost neželenih učinkov ≥ 3 . stopnje je bila v skupini s kabazitakselom 53,2 % in v skupini z antiandrogenskim zdravilom 46,0 %. Pojavnost resnih neželenih učinkov ≥ 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 (starih od 4 do 18 let v tistem delu študije, ki je bil 1. faze, in od 3 do 16 let v tistem delu študije, ki je bil 2. faze). Druga faza ni pokazala učinkovitosti kabazitaksela v monoterapiji pri pediatrični populaciji s ponovnim ali refraktarnim difuznim intrinzičnim pontinim gliomom (DIPG) ali visokostopenjskim gliomom (HGG – *high grade glioma*), zdravljeni s 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Analiza populacijske farmakokinetike je bila opravljena pri 170 bolnikih, vključno z bolniki z napredovalimi parenhimskimi 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/m² na teden ali na 3 tedne.

Absorpcija

Po 1-urni intravenski uporabi 25 mg/m² kabazitaksela pri bolnikih z metastatskim rakom prostate ($n = 67$) je bila C_{max} 226 ng/ml (koeficient variacije (KV): 107 %) in je bila dosežena na koncu 1-urnega infundiranja (t_{max}). Povprečna AUC je bila 991 ng.h/ml (KV: 34 %).

Pri bolnikih z napredovalimi parenhimskimi tumorji ($n = 126$) v območju od 10 do 30 mg/m² niso ugotovili večjega odstopanja od sorazmernosti odmerku.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je bil 4870 l (2640 l/m² za bolnika z mediano telesno površino 1,84 m²).

In vitro je bila vezava kabazitaksela na beljakovine v človeškem serumu 82–92 % in ni bila saturabilna do 50.000 ng/ml; to 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 zavrtja zdravil, ki so predvsem substrati CYP3A.

Vendar je klinična študija pokazala, da kabazitaksel (25 mg/m² v eni sami 1-urni infuziji) ni spremenil plazemske koncentracije midazolama, ki je testni substrat CYP3A. Zato ni pričakovati, da bi sočasna uporaba substratov CYP3A in kabazitaksela pri bolnikih imela kakšen kliničen vpliv.

Ni pa možnega tveganja zavrtja 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 pri zdravilih, ki so substrati CYP1A, CYP2C9 in CYP3A. Kabazitaksel *in vitro* ni zavrl 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 zavrl proti več zdravilom odpornih beljakovin (MRP) MRP1 in MRP2 ali prenašalcev organskih kationov (OCT1). Kabazitaksel je zavrl transport s P-glikoproteinom (PgP) (digoksin, vinblastin), z rezistenčnimi beljakovinami raka dojke (BCRP; *Breast Cancer Resistance Proteins*) (metotreksat) in z organskim anionskim prenašalnim polipeptidom 1B3 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 β -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/m² 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 v odmerku 25 mg/m² pri bolnikih se je približno 80 % uporabljenega 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/m² za bolnika z mediano telesno površino 1,84 m²) in dolg terminalni razpolovni čas 95 ur.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V populacijski farmakokinetični analizi 70 bolnikov, starih 65 let in več (57 od 65 do 75 let in 13 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 \leq 1,5-kratna ZNM ali AST > 1,5-kratna ZNM) ali zmerna (celokupni bilirubin > 1,5- do

≤ 3,0-kratna ZNM) okvara jeter vplivali na farmakokinetiko kabazitaksela. Največji tolerirani odmerek (MTD – maximally tolerated dose) kabazitaksela je bil 20 mg/m² (blaga okvara) oziroma 15 mg/m² (zmerna okvara).

Pri 3 bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3-kratna ZNM) so v primerjavi z bolniki z blago okvaro jeter opazili 39 % zmanjšanje očistka; to kaže na določen vpliv hude okvare jeter na farmakokinetiko kabazitaksela. Minimalni tolerirani odmerek kabazitaksela pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni 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 kabazitaksel kontraindiciran (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 parenhimskimi tumorji in normalnim delovanjem ledvic (8 bolnikov) ali z zmerno (8 bolnikov) ali hudo (9 bolnikov) okvaro ledvic, ki so prejeli več ciklusov kabazitaksela v enkratni intravenski infuziji do 25 mg/m².

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 izvodilc 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 ponavljajočih se odmerkov 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. Te ugotovitve genotoksičnosti (po anevgenskem mehanizmu) so neločljivo povezane s farmakološko aktivnostjo spojine (zaviranje depolimerizacije tubulina).

Kabazitaksel ni vplival na zmožnost parjenja ali plodnost zdravljenih podganjih samcev. Toda v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so pri podganah opazili degeneracijo seminalnih vezikul 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 okoljskega tveganja (ERA – Environmental Risk Assessment)

Rezultati študij ocene okoljskega tveganja kažejo, da uporaba kabazitaksela ne povzroča pomembnega tveganja za vodno okolje (glejte poglavje 6.6 za odlaganje neporabljenega zdravila).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koncentrat

polisorbat 80

citronska kislina

Vehikel

etanol, 96 %

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6. Infuzijskih vsebnikov iz PVC ali kompletov za infundiranje iz poliuretana se ne sme uporabljati za pripravo in dajanje infuzijske raztopine.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale: 3 leta.

Po odprtju

Viali koncentrata in vehikla je treba uporabiti nemudoma po odprtju. Če nista uporabljeni takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika.

Po uvodnem redčenju koncentrata z vehiklom:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazano 30 minut pri sobni temperaturi (15 °C-30 °C). Z mikrobiološkega stališča je treba mešanico koncentrata z vehiklom uporabiti nemudoma. Če ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik.

Po končnem redčenju v vrečki/steklenici za infundiranje:

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje je dokazano 8 ur pri sobni temperaturi (vključno z 1-urnim časom infundiranja) in 24 ur v hladilniku (vključno z 1-urnim časom infundiranja). Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če se redčenje izvaja v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni temperaturni pogoji.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje vsebuje eno vialo koncentrata in eno vialo vehikla:

- Koncentrat: 1,5 ml koncentrata v 15-ml viali iz bistrega stekla (tipa I), zaprti z 20 mm sivim zamaškom iz klorobutilne gume s prevleko »fluorotech«, zapečatenim z 20 mm aluminijasto zaporko (»flip-off«). Ena viala vsebuje 60 mg kabazitaksela na 1,5 ml nominalnega volumna (volumen polnjenja: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml). Ta volumen polnjenja so določili med

razvojem zdravila Eleber in sicer za nadomestitev izgube tekočine med pripravo mešanice. Ta presežek zagotavlja, da po redčenju koncentrata s celotno količino vehikla zdravila Eleber lahko izvlečemo najmanj 6 ml mešanice, ki vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela, kar ustreza deklarirani vsebnosti 60 mg na vialo.

- Vehikel: 4,5 ml vehikla v 15-ml viali iz bistrega stekla (tipa I), zaprti z 20 mm sivim zamaškom iz klorobutilne gume s prevleko »fluorotech«, zapečatenim z 20 mm aluminijasto zaporko (»flip-off«). Ena viala vsebuje 4,5 ml nominalnega volumna (volumen polnjenja: 5,67 ml). Ta volumen polnjenja so določili med razvojem zdravila Eleber. To presežek zagotavlja, da je po dodatku celotne vsebine vial z vehiklom k viali s 60 mg koncentrata zdravila Eleber, koncentracija mešanice 10 mg/ml kabazitaksela.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Eleber lahko pripravlja in daje le zdravstveno osebje, ki je naučeno ravnanja s citotoksičnimi zdravili. Nosečnice, ki so del tega zdravstvenega osebja, ne smejo ravnati z zdravilom. Tako kot velja za druga zdravila proti raku, je tudi pri pripravi raztopin zdravila Eleber in ravnanju z njimi potrebna previdnost; uporabiti je treba naprave za prestrezanje, osebno zaščitno opremo (npr. rokavice) in upoštevati je treba postopke priprave. Če pride zdravilo Eleber v katerikoli 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.

Preden koncentrat za raztopino za infundiranje dodate raztopini za infundiranje, ga morate vedno redčiti s **celotno količino** priloženega vehikla.

Pred mešanjem in redčenjem zdravila skrbno in **V CELOTI** preberite to poglavje. Zdravilo Eleber morate pred uporabo redčiti **V DVEH KORAKIH**. Upoštevajte spodnja navodila za pripravo.

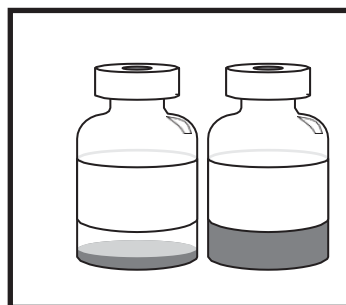
Opomba: Obe viali, viala s koncentratom Eleber 60 mg/1,5 ml (volumen polnjenja: 73,2 mg kabazitaksela/1,83 ml) in viala z vehiklom (volumen polnjenja: 5,67 ml), vsebujeta presežek za nadomestitev izgube tekočine med pripravo. Po redčenju s **CELOTNO** količino priloženega vehikla presežek zagotavlja, da raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela.

Za pripravo raztopine za infundiranje je treba naslednji dvostopenjski postopek redčenja opraviti aseptično.

Korak 1: Začetno redčenje koncentrata za raztopino za infundiranje s priloženim vehiklom.

Korak 1.1

Preglejte vialo koncentrata in priloženi vehikel. Raztopina v viali s koncentratom in vehikel morata biti bistra.

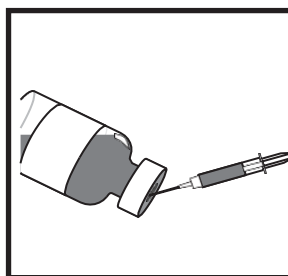


Viala s koncentratom
(60 mg – 1,5 ml)

Viala z vehiklom

Korak 1.2

Uporabite brizgo z nameščeno iglo in aseptično izvlecite **celotno** količino priloženega vehikla iz viala tako, da vialo delno obrnete.



Viala z vehiklom

Korak 1.3

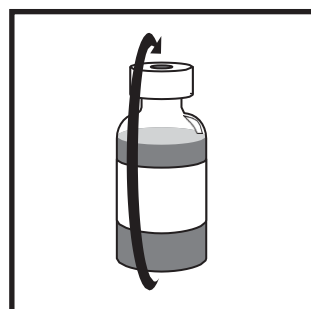
Injicirajte celotno vsebino v ustrezno vialo s koncentratom.

Da bo med brizganjem vehikla čim manj penjenja, usmerite iglo v notranjo steno viala z raztopino koncentrata in injicirajte počasi.

Po pripravi nastala raztopina vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela.

Korak 1.4

Odstranite brizgo in iglo in previdno ročno premešajte tako, da vialo večkrat obrnete, dokler ne dobite bistre in homogene raztopine. To lahko traja približno 45 sekund



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Korak 1.5

To raztopino pustite, naj stoji približno 5 minut, nato preverite, da je homogena in bistra.

Normalno je, da pena ostane tudi še po tem času.



10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Nastala mešanica koncentrata in vehikla vsebuje 10 mg/ml kabazitaksela (vsaj 6 ml uporabne količine). Naslednje redčenje je treba opraviti takoj (v roku 1 ure), kot je podrobno opisano v koraku 2.

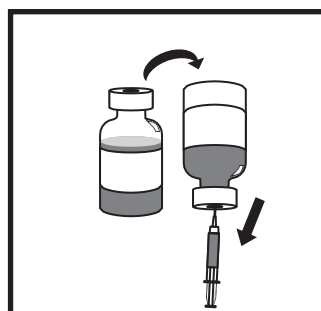
Za dajanje predpisanega odmerka bo morda potrebna več kot ena viala mešanice koncentrata in vehikla.

Korak 2: Drugo (končno) redčenje za infuzijo

Korak 2.1

Z graduirano brizgo, ki ima nameščeno iglo, aseptično izvlecite potrebno količino mešanice koncentrata in vehikla (10 mg/ml kabazitaksela). Primer: za odmerek 45 mg zdravila Eleber je potrebnih 4,5 ml mešanice koncentrata in vehikla, pripravljene v koraku 1.

Ker je lahko po pripravi, opisani v koraku 1, na steni vial z raztopino prisotna pena, je bolje, da pri izvleku namestite iglo brizge na sredino.

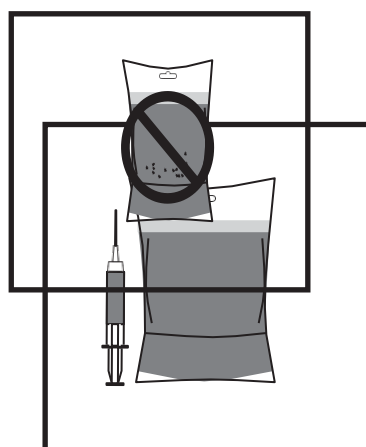


10 mg/ml mešanica
koncentrata in vehikla

Korak 2.2

Injicirajte v sterilen vsebnik brez PVC, v katerem je 5 % raztopina glukoze ali 0,9 % raztopina natrijevega klorida za infundiranje.

Koncentracija raztopine za infundiranje mora biti med 0,10 mg/ml in 0,26 mg/ml.

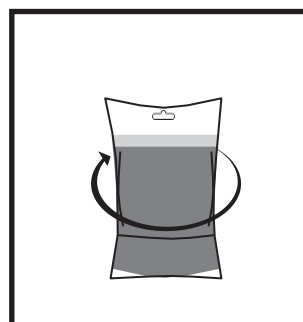


Zahtevana količina
mešanice koncentrata in
vehikla

5% raztopina glukoze
ali 0,9 % raztopina
natrijevega klorida za
infundiranje

Korak 2.3

Odstranite brizgo in vsebino vrečke ali steklenice za infundiranje ročno premešajte z obračanjem sem in tja.



Korak 2.4

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba nastalo raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati. Ker je raztopina za infundiranje prenasočena, lahko sčasoma kristalizira. V takšnem primeru raztopine ne

smete uporabiti, ampak jo morate zavreči.

Raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Vendar pa je lahko čas shranjevanja med uporabo 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 zdravila Eleber ne uporabljate infuzijskih vsebnikov iz PVC ali kompletov za infundiranje iz poliuretana. Zdravilo Eleber se ne sme mešati z nobenimi drugimi zdravili razen z omenjenimi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10,
Češka

ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02907/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 5. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.11.2023