

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Cabazitaxel MSN, 60 mg/1,5mL, koncentrat i rastvarač za rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 40 mg kabazitaksela.

Jedna bočica sa 1,5 mL koncentrata za rastvor za infuziju (nominalni volumen) sadrži 60 mg kabazitaksela.

Nakon inicijalnog razblaživanja sa cjelokupnom količinom rastvarača, jedan mL rastvora sadrži 10 mg kabazitaksela.

Napomena: obje bočice lijeka Cabazitaxel MSN, bočica sa koncentratom za rastvor za infuziju 60 mg/1,5 mL (volumen punjenja: 73,2 mg kabazitaksela /1,83 mL) i bočica sa rastvaračem za rastvor za infuziju (volumen punjenja: 5,67 mL) sadrže dodatnu količinu punjenja (*"overfill"*) kako bi se nadoknadio gubitak tečnosti tokom pripreme. Dodatna količina osigurava da se nakon razblaživanja **CJELOKUPNIM** sadržajem priloženog rastvarača, dobije rastvor koji sadrži 10 mg /mL kabazitaksela.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica rastvarača sadrži 573,3 mg 96% etanola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat i rastvarač za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistar, bezbojni do blijedo žuti viskozni rastvor bez čestica.

Rastvarač je bistar i bezbojni rastvor bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Cabazitaxel MSN u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom indikovano je za liječenje odraslih pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, a koji su prethodno bili na režimu liječenja koji je uključivao docetaksel (pogledajte odjeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Cabazitaxel MSN se može primjenjivati samo na odjeljenjima specijalizovanim za primjenu citotoksičnih supstanci i to isključivo pod nadzorom ljekara sa iskustvom u primjeni antitumorske hemioterapije. Prostorije i oprema za liječenje teških reakcija preosjetljivosti, kao što je hipotenzija i bronhospazam moraju biti dostupni (pogledajte odjeljak 4.4).

Premedikacija

Radi smanjivanja rizika i ozbiljnosti reakcija preosjetljivosti, treba sprovesti preporučeni režim premedikacije najmanje 30 minuta prije svake primjene kabazitaksela i to intravenskom primjenom sledećih lijekova:

- antihistaminik (dekshlorfeniramin 5 mg ili difenhidramin 25 mg ili ekvivalent),
- kortikosteroid (deksametazon 8 mg ili ekvivalent) i
- H2 antagonist (ranitidin ili ekvivalent, pogledajte odjeljak 4.4).

Preporučuje se profilaksa antiemetičima koji se mogu uzeti oralno ili intravenski, prema potrebi.

Tokom liječenja pacijentima treba obezbijediti adekvatnu hidrataciju, kako bi se spriječile komplikacije kao što je insuficijencija bubrega.

Doziranje

Preporučena doza kabazitaksela iznosi 25 mg/m², primijenjena kao jednočasovna intravenska infuzija na svake 3 nedelje i to u kombinaciji sa 10 mg prednizona ili prednizolona koji se uzimaju oralno svakodnevno tokom terapije.

Prilagođavanje doze

Dozu treba prilagoditi ako se kod pacijenta pojave sledeće neželjene reakcije (stepeni su određeni na osnovu Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene događaje, engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE, verzija 4.0]):

Tabela 1. - Preporučeno prilagođavanje doze prema neželjenim reakcijama kod pacijenata liječenih kabazitakselom

Neželjena dejstva	Prilagođavanje doze
Produžena neutropenija stepena ≥ 3 (duže od 1 nedelje), uprkos odgovarajućoj terapiji koja uključuje G-CSF	Odložiti liječenje dok broj neutrofila ne dostigne >1500 ćelija/mm ³ , zatim smanjiti dozu kabazitaksela sa 25 mg/m ² na 20 mg/m ²
Febilna neutropenija ili neutropenijska infekcija	Odložiti liječenje do poboljšanja ili povlačenja simptoma i dok broj neutrofila ne dosegne >1500 ćelija/mm ³ , zatim smanjiti dozu kabazitaksela sa 25 mg/m ² na 20 mg/m ²
Dijareja stepena ≥ 3 ili perzistentna dijareja uprkos odgovarajućoj terapiji koja uključuje tečnost i nadoknadu elektrolita	Odložiti liječenje do poboljšanja ili povlačenja simptoma, zatim smanjiti dozu kabazitaksela sa 25 mg/m ² na 20 mg/m ²
Periferna neuropatija stepena ≥ 2	Odložiti liječenje do poboljšanja, zatim smanjiti dozu kabazitaksela sa 25 mg/m ² na 20 mg/m ²

Ukoliko pacijenti i dalje imaju bilo koje od navedenih neželjenih reakcija pri primjeni doze od 20 mg/m², može se razmotriti dalje smanjenje doze na 15 mg/m² ili prekid primjene kabazitaksela. Podaci o primjeni lijeka kod pacijenata sa dozom manjom od 20 mg/m² su ograničeni.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kabazitaksel se u velikoj mjeri metaboliše u jetri. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupan bilirubin >1 do $\leq 1,5$ x iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) ili vrijednost aspartat aminotransferase (AST) $> 1,5$ x GGN), potrebno je smanjiti dozu kabazitaksela na 20 mg/m². Primjenu kabazitaksela kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre treba sprovoditi uz oprez i pažljivo praćenje bezbjednosti primjene lijeka.

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupan bilirubin $>1,5$ do $\leq 3,0$ x GGN), najviša podnošljiva doza bila je 15 mg/m². Ako je liječenje predviđeno za pacijente sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre, doza kabazitaksela ne smije preći 15 mg/m². Međutim, pri ovoj dozi dostupni su ograničeni podaci o efikasnosti.

Kabazitaksel ne treba davati pacijentima sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin >3 xGGN (pogledajte odjeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kabazitaksel se minimalno izlučuje putem bubrega. Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega, kojima nije potrebna hemodijaliza. Pacijente koji su u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (klirens kreatinina ($CL_{CR} < 15$ mL/min/1,73 m²) prema njihovom stanju i ograničenoj dostupnosti podataka treba liječiti uz oprez i pažljivo ih nadzirati tokom liječenja (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Stariji pacijenti

Nema specifičnih preporuka za prilagođavanje doze kabazitaksela prilikom primjene kod starijih pacijenata (pogledajte takođe odjeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Istovremena primjena drugih lijekova

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

Istovremenu primjenu drugih lijekova koji su snažni induktori ili snažni inhibitori enzima CYP3A treba izbjegavati. Međutim, ukoliko je pacijentima neophodna istovremena primjena snažnih CYP3A inhibitora potrebno je razmotriti smanjenje doze kabazitaksela za 25% (pogledajte dijelove 4.4 i 4.5).

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantna primjena kabazitaksela u pedijatrijskoj populaciji.

Bezbjednost i efikasnost primjene kabazitaksela kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni (pogledati odjeljak 5.1).

Način primjene

Kabazitaksel se primjenjuje intravenski.

Za uputstvo o pripremi i primjeni lijeka, pogledajte odjeljak 6.6.

Ne smiju se koristiti PVC infuzioni kontejneri i poliuretanski infuzioni setovi.

Kabazitaksel se ne smije miješati sa bilo kojim drugim lijekovima osim onih navedenih u odjeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na kabazitaksel, druge taksane, polisorbata 80 ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1.
- Broj neutrofila manji od 1500 ćelija/mm³.
- Teško oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin >3 x GGN).
- Istovremena vakcinacija protiv žute groznice (pogledajte odjeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Reakcije preosjetljivosti

Za sve pacijente potrebno je sprovesti premedikaciju prije početka primjene infuzije kabazitaksela (pogledajte odjeljak 4.2).

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog reakcija preosjetljivosti, naročito tokom prve i druge infuzije. Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti unutar nekoliko minuta nakon početka primjene infuzije kabazitaksela, pa treba imati dostupnu opremu i sredstva za liječenje hipotenzije i bronhospazma. Moguća je pojava teških reakcija preosjetljivosti, koje uključuju generalizovani osip/eritem, hipotenziju i bronhospazam. Ako se pojave teške reakcije preosjetljivosti potrebno je odmah prekinuti primjenu kabazitaksela i primijeniti odgovarajuću terapiju. Pacijenti kod kojih su se razvile ozbiljne reakcije preosjetljivosti moraju prekinuti terapiju kabazitakselom (pogledajte odjeljak 4.3).

Supresija koštane srži

Supresija koštane srži se manifestuje kao neutropenija, anemija, trombocitopenija ili pancitopenija (vidjeti „Rizik od neutropenije” i „Anemija”, u tekstu u nastavku)

Rizik od neutropenije

Pacijenti koji se liječe kabazitakselom mogu profilaktički primiti G-CSF, prema smjernicama ASCO-a (*"American Society of Clinical Oncology"*) i/ili važećim smjernicama ustanove u kojoj se pacijent liječi, radi smanjenja rizika ili kontrole neutropenijskih komplikacija (febrilna neutropenija, produžena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Primarnu G-CSF profilaksu treba razmotriti kod pacijenata sa visoko rizičnim kliničkim stanjima (starost >65 godina, slabo funkcionalno stanje, prethodne epizode febrilne neutropenije, prethodno ekstenzivno zračenje, slaba uhranjenost ili neki drugi ozbiljni komorbiditeti) koja predisponiraju pacijenta za ozbiljne komplikacije od produžene neutropenije. Dokazano je da primjena G-CSF-a smanjuje incidencu i težinu neutropenije.

Neutropenija je najčešća neželjena reakcija kabazitaksela (pogledajte odjeljak 4.8). Kontrola kompletne krvne slike je neophodna na nedeljnom nivou tokom 1. ciklusa i prije svakog sledećeg ciklusa liječenja, kako bi se, ako je to potrebno, doza prilagodila.

Dozu treba smanjiti u slučaju febrilne neutropenije ili produžene neutropenije, prisutne uprkos odgovarajućem liječenju (pogledajte odjeljak 4.2).

Terapija se može nastaviti tek kada se broj neutrofila vrati na nivo ≥ 1500 ćelija/mm³ (pogledajte odjeljak 4.3).

Gastrointestinalni poremećaji

Simptomi kao što su bolovi i osjetljivost abdomena, povišena tjelesna temperatura, perzistentni zatvor, dijareja, sa ili bez neutropenije, mogu biti rana manifestacija teške gastrointestinalne toksičnosti koju treba procijeniti iliječiti odmah. Možda će biti neophodno odlaganje ili prekid terapije kabazitakselom.

Rizik od mučnine, povraćanja, dijareje i dehidracije

Ako pacijenti nakon primjene kabazitaksela dobiju dijareju, mogu se liječiti lijekovima koji se obično uzimaju

protiv dijareje. Potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere za rehidraciju pacijenta. Dijareja se može češće pojaviti kod pacijenata koji su ranije imali abdominalno/karlično zračenje. Dehidracija je češća kod pacijenata od 65 godina i starijih. Potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere za rehidraciju pacijenta i praćenje i korekciju nivoa elektrolita u serumu, posebno kalijuma. Odlaganje terapije ili smanjenje doze može biti neophodno u slučaju dijareje stepena ≥ 3 (pogledajte odjeljak 4.2). Ako se kod pacijenta javi mučnina ili povraćanje, mogu se liječiti antiemeticima.

Rizik od pojave ozbiljnih gastrointestinalnih reakcija

Gastrointestinalna (GI) hemoragija i perforacije, ileus, kolitis, uključujući smrtni ishod, su zabilježeni kod pacijenata liječenih kabazitakselom (pogledajte odjeljak 4.8). Savetuje se oprez pri liječenju pacijenata sa najvećim rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija: pacijenata sa neutropenijom, starijih osoba, pacijenata koji istovremeno primjenjuju NSAID, anti-trombocitnu terapiju ili antikoagulanse, i pacijenata koji u anamnezi imaju radioterapiju karlice ili gastrointestinalne bolesti, kao što su ulceracije i GI krvarenja.

Periferna neuropatija

Slučajevi periferne neuropatije, periferne senzorne neuropatije (npr. parestezija, dizestezija) i periferne motorne neuropatije uočeni su kod pacijenata koji su primali kabazitaksel. Pacijente koji su na terapiji kabazitakselom treba savetovati da obaveste svog ljekara prije nastavka terapije ako se razviju simptomi neuropatije, kao što su bol, osećaj peckanja, mravinjanja, utrnulost ili slabost. Prije svake terapije ljekari treba da procijene postojanje ili pogoršanje neuropatije. Liječenje treba odložiti do poboljšanja simptoma. U slučaju perzistentne periferne neuropatije stepena ≥ 2 dozu kabazitaksela treba smanjiti sa 25 mg/m² na 20 mg/m² (pogledajte odjeljak 4.2).

Anemija

Zabilježena je pojava anemije kod pacijenata koji su primali kabazitaksel (vidjeti odjeljak 4.8). Prije terapije kabazitakselom treba provjeriti hemoglobin i hematokrit, kao i ukoliko se kod pacijenta jave znaci ili simptomi anemije ili gubitka krvi. Neophodan je oprez kod pacijenata kojima je vrijednost hemoglobina <10 g/dL i treba preduzeti odgovarajuće mjere u skladu sa kliničkom slikom.

Rizik od bubrežne insuficijencije

Prijavljeni su slučajevi poremećaja funkcije bubrega povezani sa sepsom, teškom dehidracijom zbog dijareja, povraćanjem i opstruktivnom uropatijom. Takođe su zabilježeni slučajevi insuficijencije bubrega, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Ako se pojave takvi poremećaji, potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere za identifikaciju uzroka i preduzeti intenzivnu terapiju.

Tokom celog perioda liječenja kabazitakselom treba da se osigura odgovarajuća hidratacija. Pacijente treba savetovati da odmah prijave bilo kakvu značajnu promenu u dnevnom volumenu urina. Potrebno je provjeriti nivo kreatinina u serumu na početku terapije, prilikom svake kontrole broja krvnih ćelija i uvijek kada pacijent prijavi promenu u volumenu urina. Liječenje kabazitakselom treba prekinuti u slučaju bilo kakvog pogoršanja funkcije bubrega do insuficijencije bubrega stepena ≥ 3 prema CTCAE 4,0.

Respiratorni poremećaji

Prijavljivani su slučajevi intersticijalne pneumonije/pneumonitisa i intersticijalne bolesti pluća koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.8).

Ukoliko dođe do pojave novih plućnih simptoma ili do pogoršanja postojećih, pacijente treba brižljivo nadzirati, izvršiti bez odlaganja sve neophodne analize i primjeniti odgovarajuću terapiju. Preporučuje se

prekid terapije kabazitakselom do postavljanja dijagnoze. Rana primjena suportivnih mjera može pomoći u popravljajući stanja pacijenta. Korist od ponovne primjene kabazitaksela se mora pažljivo procijeniti.

Rizik od srčanih aritmija

Prijavljeni su slučajevi srčanih aritmija, najčešće tahikardija i atrijalna fibrilacija (pogledajte odjeljak 4.8).

Stariji pacijenti

Za starije pacijente (≥ 65 godina) veća je vjerojatnost razvoja određenih neželjenih reakcija, uključujući neutropeniju i febrilnu neutropeniju (pogledajte odjeljak 4.8).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Liječenje kabazitakselom je kontraindikovano za pacijente sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre (ukupan bilirubin $> 3 \times$ GGN) (vidjeti odjeljke 4.3 i 5.2).

Dozu treba smanjiti kod pacijenata sa blagim (ukupan bilirubin > 1 do $\leq 1,5 \times$ GGN ili AST $> 1,5 \times$ GGN) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Interakcije

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu sa snažnim CYP3A inhibitorima jer oni mogu uzrokovati povećanje koncentracije kabazitaksela u plazmi (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.5). Ukoliko se istovremena primjena snažnih CYP3A inhibitora ne može izbjeći treba razmotriti pažljivo praćenje pacijenata kao i smanjenje doze kabazitaksela (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu sa snažnim CYP3A induktorima jer oni mogu smanjiti koncentraciju kabazitaksela u plazmi (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.5).

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži 573 mg alkohola (etanola) u jednoj bočici sa rastvaračem. Količina u dnevnoj dozi ovog lijeka odgovara količini manjoj od 11 mL piva ili 5 mL vina. Mala količina alkohola pristuna u ovom lijeku neće imati nikakvo primetno dejstvo. Međutim, potrebno je preduzeti posebne mjere opreza u visoko rizičnim grupama pacijenata, kao što su pacijenti sa bolešću jetre, epilepsijom kao i pacijenti sa alkoholizmom u anamnezi. Polisorbati mogu uticati na cirkulaciju i srce (npr. nizak krvni pritisak, promene u otkucajima srca).

Mjere kontracepcije

Muškarci treba da koriste mjere kontracepcije tokom liječenja i 4 mjeseca nakon prestanka liječenja kabazitakselom (vidjeti odjeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

In vitro ispitivanja pokazala su da se kabazitaksel većinom metaboliše pomoću CYP3A enzima (80% do 90%) (pogledajte odjeljak 5.2).

CYP3A inhibitori

Ponovljena primjena ketokonazola (400 mg jednom dnevno), snažnog inhibitora CYP3A, dovodi do smanjenja klirensa kabazitaksela za 20% što odgovara povećanju PIK za 25%. Zato, istovremenu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, vorikonazol) treba izbjegavati jer može doći do povećanja koncentracije kabazitaksela u plazmi (pogledajte odjeljke 4.2 i 4.4).

Istovremena primjena aprepitanta, umjerenog CYP3A inhibitora, nema uticaja na klirens kabazitaksela.

CYP3A induktori

Ponovljena primjena rifampina (600 mg jednom dnevno), snažnog induktora CYP3A, dovodi do povećanja klirensa kabazitaksela za 21% što odgovara smanjenju PIK za 17%.

Zbog toga istovremenu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) treba izbjegavati jer može doći do smanjenja koncentracije kabazitaksela u plazmi (pogledajte odjeljke 4.2 i 4.4). Osim toga, pacijenti ne bi smjeli da uzimaju kantaron.

OATP1B1

In vitro, kabazitaksel je takođe pokazao da inhibira transportne proteine organskog anjonskog transportnog polipeptida OATP1B1. Rizik od interakcije sa OATP1B1 supstratima (npr. statinima, valsartanom

repaglinidom) je moguć, posebno tokom trajanja infuzije (1 sat) i do 20 minuta nakon završetka infuzije. Preporučuje se da se OATP1B1 supstrati ne daju u vremenskom intervalu od 12 sati prije infuzije i najmanje 3 sata nakon završetka infuzije.

Vakcinacija

Primjena živih ili živih atenuisanih vakcina kod pacijenata čiji je imunski sistem kompromitovan primjenom hemioterapeutika može rezultirati teškim ili smrtonosnim infekcijama. Vakcinisanje živim atenuisanim vakcinama treba izbjegavati kod pacijenata koji primaju kabazitaksel. Može se primjeniti mrtva ili inaktivisana vakcina; odgovor na takve vakcine, međutim, može biti oslabljen.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Mjere kontracepcije

Zbog genotoksičnog rizika od kabazitaksela (vidjeti odjeljak 5.3), muškarci treba da koriste efikasnu metodu kontracepcije tokom liječenja i 4 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni kabazitaksela kod trudnih žena. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri primjeni doza koje su toksične za majku (vidjeti odjeljak 5.3) i da kabazitaksel prolazi placentalnu barijeru (vidjeti odjeljak 5.3). Kao i drugi citotoksični lijekovi, kabazitaksel može da dovede do oštećenja fetusa kod trudnica koje su izložene kabazitakselu.

Kabazitaksel nije indikovano za primjenu kod žena.

Dojenje

Dostupni farmakokinetički podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama ukazuju da se kabazitaksel i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti odjeljak 5.3).

Plodnost

Studije na životinjama pokazale su da kabazitaksel utiče na reproduktivni sistem kod mužjaka pacova i pasa, bez funkcionalnog efekta na plodnost (pogledajte odjeljak 5.3). Bez obzira na navedeno, a uzimajući u obzir farmakološku aktivnost taksana, njihov genotoksični potencijal aneugeničnim mehanizmom djelovanja i efekat nekoliko supstanci iz te grupe na plodnost tokom studija na životinjama, uticaj na plodnost kod muškaraca se ne može isključiti.

Muškarcima liječenim kabazitakselom preporučuje se da potraže savjet o pohrani sperme prije početka terapije.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kabazitaksel ima umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama, jer može izazvati umor i vrtoglavicu. Pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilima ili mašinama ako imaju ova neželjena dejstva tokom terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbijeđenog profila

Bezbijeđenost primjene kabazitaksela u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom ocenjena je u 3 randomizovane, otvorene, kontrolisane studiji faze III (TROPIC, PROSELICA i CARD) kod 1092 pacijenta sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, koji su dobijali 25 mg/m² kabazitaksela jednom na svake tri nedelje. Medijana trajanja terapije kabazitakselom iznosila je 6 do 7 ciklusa.

Incidencije iz objedinjene analize ova 3 klinička ispitivanja prikazane su ispod i u tabelarnom prikazu.

Najčešće neželjene reakcije svih stepena težine bile su anemija (99,0%), leukopenija (93,0%), neutropenija (87,9%), trombocitopenija (41,1%), dijareja (42,1%), umor (25,0%) i astenija (15,4%). Najčešće prijavljene neželjene reakcije stepena ≥ 3 koje su se pojavile kod najmanje 5% pacijenata bile su neutropenija (73,1%), leukopenija (59,5%), anemija (12,0%), febrilna neutropenija (8,0%) i dijareja (4,7%).

Terapija je prekinuta zbog razvoja neželjenih reakcija sličnih učestalosti u sva 3 klinička ispitivanja (18,3% u ispitivanju TROPIC, 19,5% u ispitivanju PROSELICA i 19,8% u ispitivanju CARD) kod pacijenata koji su primali kabazitaksel. Najčešća neželjena dejstva ($> 1,0\%$) koja su uzrokovala prekid liječenja kabazitakselom bila su hematurija, umor i neutropenija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

Neželjene reakcije su navedene u tabeli 2 prema MedDRA klasifikaciji i kategorijama učestalosti. U svakoj grupi, učestalost neželjenih reakcija je prikazana prema opadajućem stepenu ozbiljnosti. Intenzitet neželjenih reakcija podjeljen je prema CTCAE 4,0 (stepen $\geq 3 = G \geq 3$). Kategorije učestalosti se baziraju na svim stepenima i definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma rijetko ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 2: Neželjene reakcije i hematološki poremećaji prijavljeni za kabazitaksel u kombinaciji saprednizonom ili prednizolonom iz objedinjene analize (n=1092)

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Svi stepeni n (%)			Stepen ≥ 3 n (%)
		Veoma često	Često	Povremeno	
Infekcije i infestacije	neutropenijska infekcija/sepsa*		48 (4,4)		42 (3,8)
	septički šok			10 (0,9)	10 (0,9)
	sepsa		13 (1,2)		13 (1,2)
	celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	infekcija urinarnog trakta		103 (9,4)		19 (1,7)
	grip		22 (2,0)		0
	cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	infekcija gornjih disajnih puteva		23 (2,1)		0
	herpes zoster		14 (1,3)		0
	kandidijaza		11 (1,0)		1 (<0,1)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija ^a	950 (87,9)			790 (73,1)
	anemija ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	leukopenija ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	trombocitopenija ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	febrilna neutropenija		87 (8,0)		87 (8,0)
Poremećaji imunskog sistema	preosjetljivost			7 (0,6)	0
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	192 (17,6)			11 (1,0)
	dehidracija		27 (2,5)		11 (1,0)
	hiperglikemija		11 (1,0)		7 (0,6)
	hipokalijemija			8 (0,7)	2 (0,2)
Psihijatrijski poremećaji	nesanica		45 (4,1)		0
	anksioznost		13 (1,2)		0
	stanje konfuzije		12 (1,1)		2 (0,2)
Poremećaji nervnog sistema	disgeuzija		64 (5,9)		0
	poremećaj ukusa		56 (5,1)		0
	periferna neuropatija		40 (3,7)		2 (0,2)
	periferna senzorna neuropatija		89 (8,2)		6 (0,5)
	polineuropatija			9 (0,8)	2 (0,2)
	parestezije		46 (4,2)		0
	hipoestezija		18 (1,6)		1 (<0,1)
	vertoglavica		63 (5,8)		0
	glavobolja		56 (5,1)		1 (<0,1)
	letargija		15 (1,4)		1 (<0,1)
Poremećaji oka	ishijalgija			9 (0,8)	1 (<0,1)
	konjunktivitis		11 (1,0)		0
Poremećaji uha i labirinta	pojačano suzenje		22 (2,0)		0
	tinitus			7 (0,6)	0
Kardiološki poremećaji*	vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
	atrijalna fibrilacija		14 (1,3)		5 (0,5)
Vaskularni poremećaji	tahikardija		11 (1,0)		1 (<0,1)
	hipotenzija		38 (3,5)		5 (0,5)
	tromboza dubokih vena		12 (1,1)		9 (0,8)
	hipertenzija		29 (2,7)		12 (1,1)
	ortostatska hipotenzija			6 (0,5)	1 (<0,1)

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Svi stepeni n (%)			Stepen ≥ 3 n (%)
		Veoma često	Često	Povremeno	
	Naleti vrućine		23 (2,1)		1 (<0,1)
	crvenilo praćeno osećajem vrućine			9 (0,8)	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja		97 (8,9)		9 (0,8)
	kašalj		79 (7,2)		0
	orofaringealni bol		26 (2,4)		1 (<0,1)
	pneumonija		26 (2,4)		16 (1,5)
	plućna embolija		30 (2,7)		23 (2,1)
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja	460 (42,1)			51 (4,7)
	mučnina	347 (31,8)			14 (1,3)
	povraćanje	207 (19,0)			14 (1,3)
	konstipacija	202 (18,5)			8 (0,7)
	bol u abdomenu		105 (9,6)		15 (1,4)
	dispepsija		53 (4,9)		0
	bol u gornjem delu abdomena		46 (4,2)		1 (<0,1)
	hemoroidi		22 (2,0)		0
	gastroezofagealna refluksna bolest		26 (2,4)		1 (<0,1)
	rektalno krvarenje		14 (1,3)		4 (0,4)
	suvoća usta		19 (1,7)		2 (0,2)
	distenzija abdomena		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)
	gastrointestinalne perforacije			3 (0,3)	1 (<0,1)
	gastrointestinalna hemoragija			2 (0,2)	1 (<0,1)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija		80 (7,3)		0
	suva koža		23 (2,1)		0
	eritem			8 (0,7)	0
	promene na noktima			8 (0,7)	0
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	bol u leđima	166 (15,2)			24 (2,2)
	artralgija		88 (8,1)		9 (0,8)
	bol u ekstremitetima		76 (7,0)		9 (0,8)
	mišićni spazmi		51 (4,7)		0
	mijalgija		40 (3,7)		2 (0,2)
	mišićno-koštani bol u grudnom košu		34 (3,1)		3 (0,3)
	mišićna slabost		31 (2,8)		1 (0,2)
	bol u bokovima		17 (1,6)		5 (0,5)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	akutna isuncifijencija bubrega		21 (1,9)		14 (1,3)
	isuncifijencija bubrega			8 (0,7)	6 (0,5)
	dizurija		52 (4,8)		0
	bubrežne kolike		14 (1,3)		2 (0,2)
	hematurija	205 (18,8)			33 (3,0)
	polakizurija		26 (2,4)		2 (0,2)
	hidronefroza		25 (2,3)		13 (1,2)
	retencija urina		36 (3,3)		4 (0,4)
	urinarna inkontinencija		22 (2,0)		0
uretralna opstrukcija			8 (0,7)	6 (0,5)	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	bol u karlici		20 (1,8)		5 (0,5)

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Svi stepeni n (%)			Stepen ≥ 3 n (%)
		Veoma često	Često	Povremeno	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	umor	333 (30,5)			42 (3,8)
	astenija	227 (20,8)			32 (2,9)
	pireksija		90 (8,2)		5 (0,5)
	periferni edem		96 (8,8)		2 (0,2)
	zapaljenje sluzokože		23 (2,1)		1 (<0,1)
	bol		36 (3,3)		7 (0,6)
	bol u grudima		11 (1,0)		2 (0,2)
	edem			8 (0,7)	1 (<0,1)
	jeza		12 (1,1)		0
	slabost		21 (1,9)		0
Ispitivanja	smanjenje tjelesne mase		81 (7,4)		0
	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze		13 (1,2)		1 (<0,1)
	povišene vrijednosti transaminaza			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a na osnovu laboratorijskih vrijednosti

* vidjeti detaljniji opis u nastavku

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neutropenija i povezani klinički događaji

Pokazalo se da primjena G-CSF-a smanjuje incidencu i ozbiljnost neutropenije (pogledajte odjeljak 4.2 i 4.4).

Incidencija neutropenije stepena ≥ 3 prema laboratorijskim nalazima razlikovala se zavisno od primjene G-CSF-a od 44,7% do 76,7% s najnižom prijavljenom incidencijom kada je korištena profilaksa G-CSF-om. Slično tome, incidencija febrilne neutropenije stepena ≥ 3 kretala se u rasponu od 3,2% do 8,6%.

Komplikacije neutropenije (uključujući febrilnu neutropeniju, neutropenijsku infekciju/sepsu i neutropenijski kolitis), koje su u nekim slučajevima rezultirale smrtnim ishodom, prijavljene su 4,0% pacijenata kada je korišćena primarna profilaksa G-CSF-om, a kada ona nije korišćena u 12,8% pacijenata.

Kardiološki poremećaji i aritmije

U objedinjenoj analizi, kardiološki događaji su prijavljeni kod 5,5% pacijenata od kojih je 1,1% imalo srčanu aritmiju stepena ≥ 3 . Incidencija tahikardije kod pacijenata liječenih kabazitakselom iznosila je 1,0%, od kojih je manje od 0,1% bilo stepena ≥ 3 . Incidencija atrijske fibrilacije iznosila je 1,3%. Slučajevi insuficijencije srca zabilježeni su kod 2 pacijenta (0,2%), od kojih je jedan rezultirao smrtnim ishodom. Smrtonosna ventrikularna fibrilacija prijavljena je kod 1 pacijenta (0,3%), a srčani zastoj kod 3 pacijenta (0,5%). Prema mišljenju ispitivača, nijedan slučaj nije bio povezan sa primjenom lijeka.

Hematurija

U objedinjenoj analizi, učestalost hematurije svih stepena bila je 18,8% pri dozi od 25 mg/m² (vidjeti odjeljak 5.1). Kada su zabilježeni ometajući uzroci kao što su progresija bolesti, instrumentariji, infekcija ili terapija antikoagulantima/NSAIL lijekovima/acetilsalicilatnom kiselinom, utvrđeni su u gotovo polovini slučajeva.

Ostala laboratorijska odstupanja

Incidencija anemija stepena ≥ 3 iznosila je 12,0%, incidencija povišenih vrijednosti AST-a 1,3%, incidencija povišenih vrijednosti ALT-a 1,0%, a incidencija povišenih vrijednosti bilirubina 0,5%.

Gastrointestinalni poremećaji

Zabilježeni su kolitis (uključujući enterokolitis i neutropenijski enterokolitis) i gastritis. Takođe su zabilježeni gastrointestinalno krvarenje i perforacije i ileus (intestinalna opstrukcija) (vidjeti odjeljak 4.4).

Poremećaji respiratornog sistema

Prijavljivani su slučajevi intersticijalne pneumonije/pneumonitisa i intersticijalne bolesti pluća, ponekad sa smrtnim ishodom, i sa nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka) (vidjeti odjeljak 4.4).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Povremeno se javlja cistitis usled „radiation recall“ fenomena, uključujući hemoragični cistitis.

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

Pedijatrijska populacija
Pogledajte odjeljak 4.2.

Ostale posebne populacije

Starije osobe

Od 1092 pacijenata liječenih sa 25 mg/m² kabazitaksela u ispitivanjima karcinoma prostate, 755 pacijenta je bilo starosti od 65 ili više godina, uključujući 238 pacijenata starijih od 75 godina.

Sledeće nehematološke neželjene reakcije su prijavljene sa učestalošću koja je bila $\geq 5\%$ veća kod pacijenata starosti od 65 ili više, nego kod mladih pacijenata: umor (33,5% u odnosu na 23,7%), astenija (23,7% u odnosu na 14,2%), konstipacija (20,4% u odnosu na 14,2%) i dispneja (10,3% u odnosu na 5,6%). Neutropenija (90,9% u odnosu na 81,2%) i trombocitopenija (48,8% u odnosu na 36,1%) bile su takođe 5% više kod pacijenata starosti od 65 ili više godina u poređenju sa mladim pacijentima. Neutropenija stepena ≥ 3 i febrilna neutropenija prijavljene su sa najvećim stopama razlike između obe starosne grupe (14%, odnosno 4% više kod pacijenata u starosti ≥ 65 godina poređenju sa pacijentima starosti < 65 godina) (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema poznatog antidota za kabazitaksel. Očekivane komplikacije kod predoziranja mogle bi da dovedu do pogoršanja neželjenih reakcija, kao što su supresija koštane srži i gastrointestinalni poremećaji.

U slučaju predoziranja, potrebno je pacijenta zadržati na specijalizovanom odjeljenju i pod strogim nadzorom. Potrebno je da acijenti prime terapiju G-CSF-om što je prije moguće nakon otkrivanja predoziranja. Potrebno je preduzeti i druge adekvatne mjere liječenja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; Taksani

ATC šifra: L01CD04

Mehanizam dejstva

Kabazitaksel je antineoplastik koji deluje razaranjem mikrotubularne mreže u ćelijama. Kabazitaksel se vezuje na tubulin i podstiče sakupljanje tubulina u mikrotubulama uz istovremeno inhibiranje njihovog razdvajanja. To dovodi do stabilizacije mikrotubula, što ima za posledicu inhibiciju mitotičkih i interfaznihćelijskih funkcija.

Farmakodinamski efekti

Kabazitaksel je pokazao širok spektar antitumorske aktivnosti prema uznapredovalim humanim tumorima presađenim kod miševa. Kabazitaksel je aktivan prema tumorima osjetljivim na docetaksel. Osim toga, kabazitaksel je pokazao aktivnost prema tumorskim modelima neosjetljivim na hemioterapiju koja uključuje docetaksel.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost i bezbjednost kabazitaksela u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom procijenjena je u randomizovanoj, otvorenoj, internacionalnoj, multicentričnoj studiji faze III (EFC6193 studija) sprovedenoj kod

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, koji su prethodno bili na režimu liječenja koji je uključivao docetaksel.

Primarni parametar praćenja efikasnosti studije bilo je ukupno preživljavanje.

Sekundarni parametar praćenja efikasnosti podrazumevao je preživljavanje bez progresije bolesti [PFS; definisano kao vrijeme od randomizacije do progresije tumora, progresije PSA (prostata specifični antigen, engl. *Prostatic Specific Antigen*), progresije bola ili smrti zbog bilo kog uzroka, šta god da se desilo prvo], stopa tumorskog odgovora baziranog na RECIST kriterijumima (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), progresiju PSA (definisano kao povećanje $\geq 25\%$ kod pacijenata kod kojih nema odgovora ili povećanje $>50\%$ kod pacijenata kod kojih ima odgovora na terapiju), PSA odgovor (sniženje nivoa PSA u serumu od najmanje 50%), progresiju bola [ocenjeno korišćenjem PPI skale (engl. *Present Pain Intensity*) iz McGill-Melzack upitnika i analgetskog skora (engl. *Analgesic Score*, AS)] i efekat liječenja na bol (definisano kao smanjenje za 2 poena u odnosu na medijanu vrijednosti PPI na početku, bez istovremenog povećanja AS, ili smanjenje upotrebe analgetika od $\geq 50\%$ u odnosu na prosečnu početnu vrijednost AS, bez istovremenog povećanja bola).

Ukupno je randomizovano 755 pacijenata koji su primali ili kabazitaksel 25 mg/m² intravenski svake 3 nedelje do maksimalno 10 ciklusa, uz prednizon ili prednizolon 10 mg dnevno primjenjen oralno (n=378) ili mitoksantron 12 mg/m² intravenski svake 3 nedelje do maksimalno 10 ciklusa, uz prednizon ili prednizolon 10 mg dnevno primjenjen oralno (n=377).

Navedena studija uključivala je pacijente starije od 18 godina sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, bilo mjerljivim prema kriterijumima RECIST ili nemjerljivim sa rastućim nivoima PSA ili sa pojavom novih lezija i sa ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom od 0 do 2. Pacijenti su morali da imaju broj neutrofila $>1500/\text{mm}^3$, trombocita $>100000/\text{mm}^3$, hemoglobin $>10\text{ g/dL}$, kreatinin $<1,5\text{ x ULN}$, ukupni bilirubin $<1\text{ x ULN}$, vrijednost AST i ALT $<1,5\text{ x ULN}$.

Pacijenti sa kongestivnim zastojem srca u istoriji bolesti, pacijenti koji su imali infarkt miokarda u zadnjih 6 meseci i pacijenti sa nekontrolisanim srčanim aritmijama, anginom pektoris i/ili hipertenzijom nisu bili uključeni u studiju.

Demografske karakteristike, uključujući starost, rasu i ECOG status (0 do 2) bile su uravnotežene između terapijskih grupa. U grupi koja je primala kabazitaksel, prosečna starost bila je 68 godina (raspon od 46 do 92), a distribucija rasa sledeća: 83,9% bela rasa, 6,9% azijska/orijentalna, 5,3% crna rasa i 4% ostali.

Medijana broja ciklusa bila je 6 u grupi koja je primala kabazitaksel, a 4 u grupi koja je primala mitoksantron. Procenat pacijenata u studiji koji su završili terapiju (ciklusa) iznosio je 29,4% za kabazitaksel i 13,5% za drugu grupu.

Ukupno preživljavanje bilo je značajno duže u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa grupom koja je primala mitoksantron (15,1 mesec prema 12,7 meseci), uz 30% smanjenje rizika od smrti u poređenju sa mitoksantronom (pogledajte tabelu 3. i sliku 1.).

Podgrupa od 59 pacijenata prethodno je primila kumulativnu dozu docetaksela $<225\text{ mg/m}^2$ (29 pacijenata u kabazitaksel grupi i 30 pacijenata u mitoksantron grupi). Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju u toj grupi pacijenata (HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabela 3. Efikasnost kabazitaksela u studiji EFC6193 u liječenju pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju

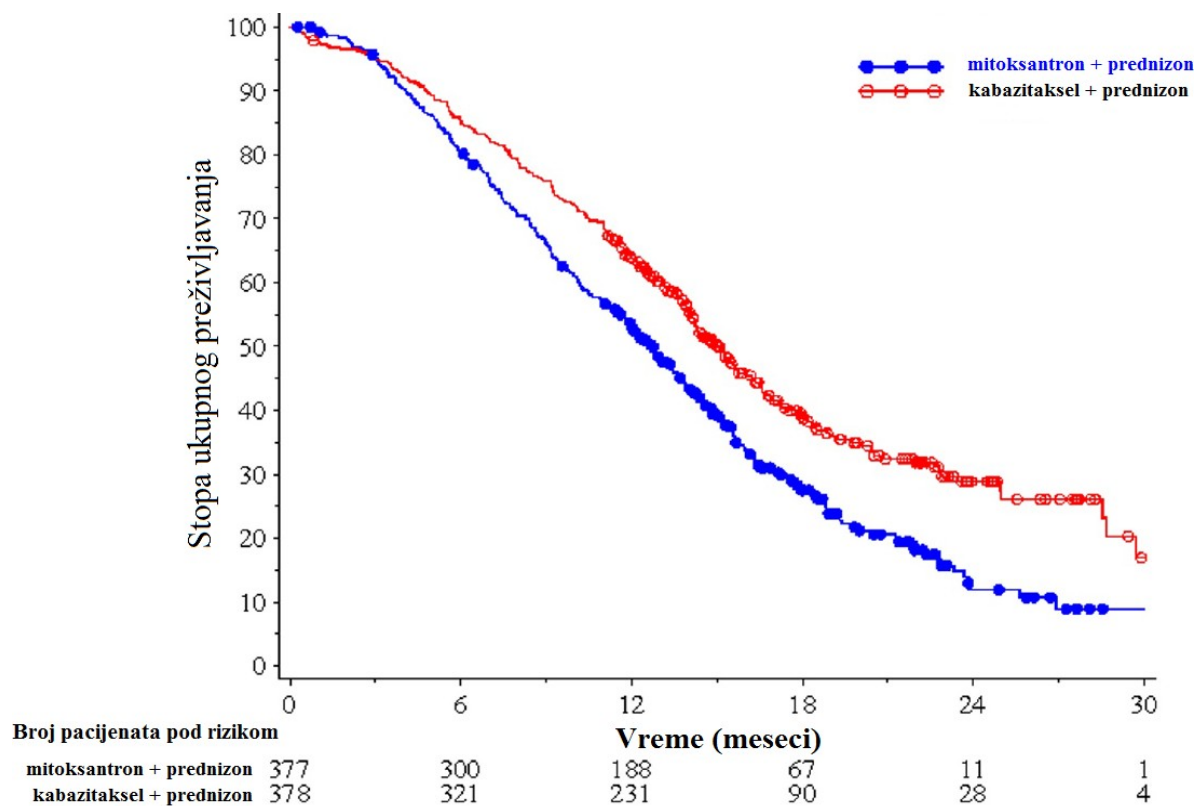
	kabazitaksel + prednizon n=378	mitoksantron + prednizon n=377
Ukupno preživljavanje		
Broj umrlih pacijenata (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Medijana preživljenja (meseci) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
<i>Hazard Ratio</i> (HR) ¹ (95% CI)		0,70 (0,59-0,83)

p-vrijednost

<0,0001

¹ HR procijenjen pomoću Cox modela; *hazard ratio* manji od 1 ukazuje na prednost kabazitaksela

Slika 1: *Kaplan Meier*-ova kriva ukupnog preživljavanja (EFC6193)



**Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.**

U grupi koja je primala kabazitaksel u odnosu na grupu koja je primala mitoksantron zabilježeno je poboljšanje u preživljavanju bez progresije bolesti (PFS) i to 2,8 (2,4-3,0) meseci prema 1,4 (1,4-1,7) meseci, HR (95%CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Zabilježen je značajno viši nivo odgovora na tumorsku terapiju, 14,4% (95%CI: 9,6-19,3) kod pacijenata u kabazitaksel grupi, u odnosu na 4,4% (95%CI: 1,6-7,2) za pacijente u mitoksantron grupi, $p = 0,0005$.

Sekundarni PSA ishodi bili su pozitivni u grupi koja je primala kabazitaksel. Medijana progresije PSA iznosila je 6,4 meseci (95%CI: 5,1-7,3) za pacijente u kabazitaksel grupi, u poređenju sa 3,1 mesecom (95%CI: 2,2-4,4) u mitoksantron grupi, HR 0,75 meseci (95%CI: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Terapijski odgovor u pogledu nivoa PSA iznosio je 39,2% kod pacijenata na kabazitakselu (95%CI: 33,9-44,5) prema 17,8% kod pacijenata na mitoksantronu (95% CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Među liječenim grupama pacijenata nisu zabilježene statističke razlike u progresiji bola i terapijskom odgovoru na bol.

U neinferiornoj, multicentričnoj, multinacionalnoj, randomizovanoj, otvorenoj studiji faze III (EFC11785 studija), 1200 pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, koji su prethodno bili na režimu liječenja koji je uključivao docetaksel, dobijali su randomizovano kabazitaksel 25 mg/m² (n=602) ili 20 mg/m² (n=598).

Ukupno preživljavanje je bio primarni parametar praćenja efikasnosti studije.

U studiji je ispunjen primarni cilj, da se dokaže neinferiornost kabazitaksela 20 mg/m² u poređenju sa 25 mg/m² (vidjeti tabelu 4).

Statistički značajno veći procenat ($p < 0,001$) pacijenata je pokazao PSA odgovor u grupi koja je dobijala 25 mg/m² (42,9%) u poređenju sa grupom koja je dobijala 20 mg/m² (29,5%).

Zabilježen je statistički značajno povećan rizik od porasta PSA u grupi sa 20 mg/m² u odnosu na grupu sa 25 mg/m² (HR 1,195 ; 95%CI: 1,025 do 1,393). Nije bilo statistički značajnih razlika u odnosu na sekundarne parametre praćenja efikasnosti (preživljavanje bez progresije bolesti, terapijski odgovor na tumori bol, progresija bola i tumora i četiri podkategorije FACT-P).

Tabela 4 - Ukupno preživljavanje u EFC11785 studiji u grupi sa 25 mg/m² kabazitaksela u odnosu na grupu sa 20 mg/m² kabazitaksela (*Intent-to-treat* analiza) - primarni parametar praćenja efikasnosti

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Ukupno preživljavanje		
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Medijana preživljavanja (95% CI) (meseci)	13,4 (12,19 do 14,88)	14,5 (13,47 do 15,28)
<i>Hazard Ratio</i> ^a		
u odnosu na CBZ25+PRED	1,024	-
jednostrano 98,89% UCI	1,184	-
jednostrano 95% LCI	0,922	-

CBZ20= kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25= kabazitaksel 25 mg/m², PRED=prednizon/prednizolon
CI=interval pouzdanosti, LCI= donja granica intervala pouzdanosti, UCI= gornja granica intervalapouzdanosti

^a *Hazard Ratio* je procijenjen koristeći Koksov proporcionalni hazardni regresioni model. *Hazard Ratio* < 1 ukazuje na manji rizik od 20 mg/m² u odnosu na 25 mg/m².

Bezbijednosni profil kabazitaksela 25 mg/m² posmatran u studiji EFC11785 bio je kvantitativno i kvalitativno sličan kao i u studiji EFC6193. Studija EFC11785 je pokazala bolji bezbijednosni profil za doze kabazitaksela od 20 mg/m².

Tabela 5 - Sažetak bezbijednosnog profila za grupu kabazitaksel 25 mg/m² u odnosu na grupu kabazitaksel 20 mg/m² u EFC11785 studiji

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Medijana broja ciklusa/ Medijana trajanja liječenja	6/ 18 nedelja	7/ 21 nedelja

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

Broj pacijenata sa redukcijom doze n (%)	Sa 20 na 15 mg/m ² : 58 (10,0%) Sa 15 na 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	Sa 25 na 20 mg/m ² : 128 (21,5%) Sa 20 na 15 mg/m ² : 19 (3,2%) Sa 15 to 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
--	--	--

Neželjene reakcije svih stepena^a (%)

Dijareja	30,7	39,8
Mučnina	24,5	32,1
Umor	24,7	27,1
Hematurija	14,1	20,8
Astenija	15,3	19,7
Smanjenje apetita	13,1	18,5
Povraćanje	14,5	18,2
Konstipacija	17,6	18,0
Bol u leđima	11,0	13,9
Klinička neutropenija	3,1	10,9
Infekcija urinarnog trakta	6,9	10,8
Periferna senzorna neuropatija	6,6	10,6
Disgeuzija	7,1	10,6

Neželjene reakcije stepena ≥ 3 ^b (%)

Klinička neutropenija	2,4	9,6
Febrilna neutropenija	2,1	9,2

Hematološka odstupanja^c (%)

Neutropenija stepena ≥ 3	41,8	73,3
Anemija stepena ≥ 3	9,9	13,7
Trombocitopenija stepena ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20=kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25=kabazitaksel 25 mg/m², PRED=Prednizon/Prednizolon

^a Neželjene reakcije svih stepena sa incidencom pojavljivanja većom od 10%

^b Neželjene reakcije stepena ≥ 3 sa incidencom pojavljivanja većom od 5%

^c Zasnovano na laboratorijskim analizama

U prospektivnom, multinacionalnom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom i otvorenom kliničkom ispitivanju faze IV (ispitivanje LPS14201/CARD) 255 pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC), prethodno liječenih hemoterapijskim protokolom koji je uključivao docetaksel i lijekom koji cilja androgeni receptor (abirateron ili enzalutamid, sa progresijom bolesti unutar 12 meseci od početka liječenja) u bilo kom redosledu, randomizovani su tako da primaju ili kabazitaksel u dozi od 25 mg/m² svake 3 nedelje + prednizon/prednizolon 10 mg dnevno (n=129) ili lijekove koji ciljaju androgeni receptor (abirateron 1000 mg jednom dnevno + prednizon/prednizolon 5 mg dva puta dnevno ili enzalutamid 160 mg jednom dnevno) (n=126). Preživljavanje bez radiografske progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS), definisano kriterijima PCWG2 (engl. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*), bilo je primarna mjera ishoda.

Sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupno preživljavanje, preživljavanje bez progresije bolesti, dejstvo na vrijednosti PSA i tumorski odgovor.

Demografska obilježja i karakteristike bolesti bile su ujednačene među liječenim grupama. Na početku ispitivanja ukupna medijana starosti iznosila je 70 godina, 95% pacijenata imalo je ECOG status od 0 do

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

1, a medijana Gleasonova skor iznosio je 8. Šezdeset jedan posto (61%) pacijenata prethodno je liječeno lijekom koji cilja androgeni receptor, nakon liječenja docetakselom.

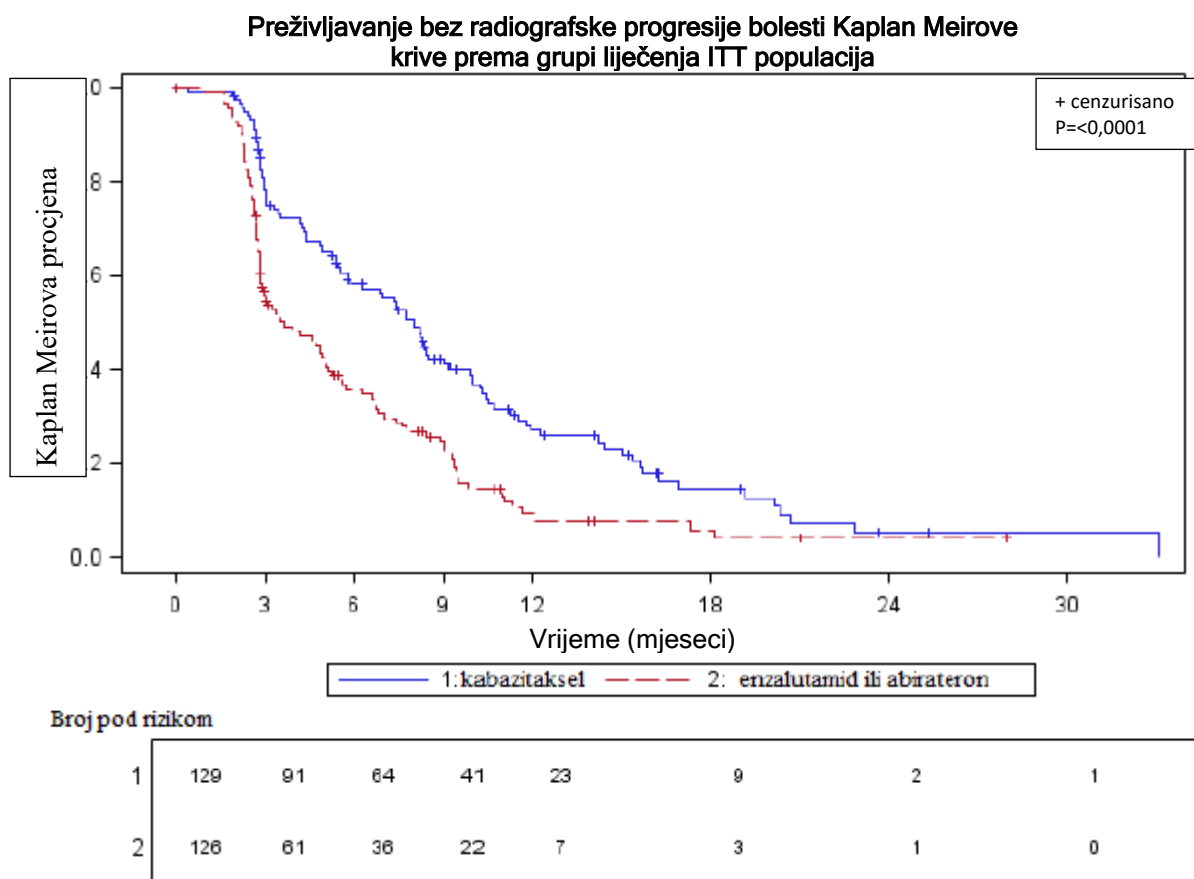
Ispitivanje je zadovoljilo svoju primarnu mjeru ishoda: preživljenje bez radiografske progresije bolesti bilo je značajno duže kod primjene kabazitaksela nego kod primjene lijeka koji cilja androgeni receptor (8,0 meseci u odnosu na 3,7 meseci), uz smanjenje rizika od radiografske progresije za 46% u poređenju sa lijekom koji cilja androgeni receptor (vidjeti Tabelu 6 i Sliku 2).

Tabela 6 - Efikasnost kabazitaksela u ispitivanju CARD u liječenju pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju (analiza populacije predviđene za liječenje) - preživljenje bez radiografske progresije bolesti (rPFS)

	kabazitaksel + prednizon/prednizon + G-CSF n=129	Lijek koji cilja androgeni receptor: abirateron + prednizon/prednizon ili enzalutamid n=126
Broj događaja na datum završetka prikupljanja podataka (<i>cut-off date</i>) (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Medijana rPFS-a (meseci) (95% CI)	8,0 (5,7 do 9,2)	3,7 (2,8 do 5,1)
Hazard ratio (HR) (95% CI)	0,54 (0,40 do 0,73)	
p-vrijednost ¹	< 0,0001	

¹stratificirani log-rang test, prag signifikantnosti = 0,05

Slika 2 - Primarna mjera ishoda: Kaplan Meierov prikaz preživljavanja bez radiografske progresije bolesti (ITT populacija)



'+' označava cenzurisane vrijednosti

Planirane analize podgrupa za preživljavanje bez radiografske progresije bolesti na osnovu faktora za stratifikaciju prilikom randomizacije dale su *hazard ratio* od 0,61 (95% CI: 0,39 do 0,96) kod pacijenata koji su prethodno primili lijek koji cilja androgeni receptor prije primjene docetaksela te *hazard ratio* od 0,48 (95% CI: 0,32 do 0,70) kod pacijenata koji su prethodno primili lijek koji cilja androgeni receptor nakon primjene docetaksela.

Kabazitaksel je statistički bio superiorniji u odnosu na komparatore koji ciljaju androgeni receptor za svaki od alfa-zaštićenih ključnih sekundarnih mjera ishoda uključujući ukupno preživljenje (13,6 meseci u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa 11,0 meseci u grupi koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor; HR 0,64; 95% CI: 0,46 do 0,89; $p=0,008$), preživljavanje bez progresije bolesti (4,4 meseca u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa 2,7 meseci u grupi koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor; HR 0,52; 95% CI: 0,40 do 0,68), potvrđeni dejstvo na vrijednosti PSA (36,3% u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa 14,3% u grupi koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor, $p=0,0003$) i najbolji tumorski odgovor (36,5% u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa 11,5% u grupi koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor; $p=0,004$).

Bezbijednosni profil 25 mg/m² kabazitaksela zabilježen u ispitivanju CARD sveukupno je bio u skladu sa onim zabilježenim u ispitivanjima TROPIC i PROSELICA (vidjeti odjeljak 4.8). Incidenca neželjenih dejstava stepena ≥ 3 iznosila je 53,2% u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa 46,0% u grupi koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor. Incidenca ozbiljnih neželjenih dejstava stepena ≥ 3 iznosila je 31,7% u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa 37,1% u grupi koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor. Incidenca pacijenata u ispitivanju koji su trajno prekinuli liječenje zbog neželjenih događaja iznosila je 19,8% u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa 8,1% u grupi koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor. Incidenca neželjenih događaja koji su uzrokovali smrt iznosila je 5,6% u grupi koja je primala kabazitaksel u poređenju sa 10,5% u grupi koja je primala lijek koji cilja androgeni receptor.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja kabazitaksela u svim podgrupama pedijatrijske populacije za indikaciju karcinom prostate (vidjeti odjeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Kabazitaksel je procenjivan u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1/2 sprovedenog kod 39 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 4 do 18 godina u fazi 1 ispitivanja i između 3 i 16 godina starosti u fazi 2 ispitivanja). U fazi 2 ispitivanja nije pokazana efikasnost samostalno primjenjenog kabazitaksela u pedijatrijskoj populaciji sa rekurentnim ili refraktornim difuznim intrinzičkim gliomom ponsa (DIPG) i gliomom visokog stepena malignosti (HGG) liječenog dozom od 30 mg/m².

5.2. Farmakokinetički podaci

Populaciona farmakokinetička analiza sprovedena je kod 170 pacijenata, uključujući pacijente sa uznapredovalim solidnim tumorima ($n=69$), metastatskim karcinomom dojke ($n=34$) i metastatskim karcinomom prostate ($n=67$). Pacijenti su dobijali kabazitaksel u dozi od 10 do 30 mg/m² nedeljno ili svake tri nedelje.

Resorpcija

Nakon jednočasovne intravenske primjene 25 mg/m² kabazitaksela kod pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate ($n=67$), C_{max} iznosila je 226 nanograma/mL (koeficijent varijacije (CV): 107%) i bio je dostignut na kraju jednočasovne infuzije (T_{max}). Srednja vrijednost PIK iznosila je 991 nanograma.h/mL (CV: 34%). Nije uočeno veliko odstupanje od proporcionalnosti doza u rasponu doza od 10 do 30 mg/m² kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima ($n=126$).

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi 4870 L (2640 L/m² za pacijente sa medijanom vrijednosti tjelesne površine od 1,84 m²).

Vezivanje kabazitaksela na proteine u humanom serumu iznosi 89-92% *in vitro* i nije bilo zasićenja do nivoa od 50 000 nanograma/mL, što pokriva maksimalne koncentracije zabilježene u kliničkim studijama.

Kabazitaksel se uglavnom vezuje za albumin u humanom serumu (82,0%) i lipoproteine (87,9% za HDL, 69,8% za LDL i 55,8% za VLDL). *In vitro* odnos koncentracija iz humane krvi i plazme bio je u rasponu od 0,90 do 0,99, što pokazuje da se kabazitaksel ravnomjerno distribuira između krvi i plazme.

Biotransformacija

Kabazitaksel se u velikoj mjeri metaboliše u jetri (>95%), uglavnom pomoću izoenzima CYP3A (80% do 90%). Kabazitaksel je glavni cirkulišući metabolit u ljudskoj plazmi. Otkriveno je sedam metabolita u plazmi (uključujući 3 aktivna metabolita dobijenih O-demetilacijom), ali je procenat glavnog metabolita iznosio 5% početne izloženosti. Kod ljudi se oko 20 metabolita kabazitaksela izlučuje u urin i feces.

Na osnovu rezultata *in vitro* studija, postoji potencijalni rizik da kabazitaksel u klinički relevantnim koncentracijama inhibira djelovanje lijekova koji su većinom supstrati CYP3A. Međutim, klinička studija je pokazala da kabazitaksel (25 mg/m² primjenjen jednom, putem jednočasovne infuzije) nije modifikovao koncentraciju midazolama, probnog supstrata CYP3A, u plazmi. Stoga se pri istovremenoj primjeni supstrata za CYP3A i kabazitaksela u terapijskim dozama, ne očekuje klinički uticaj kod pacijenata.

Nema rizika od inhibicije lijekova koji su supstrati ostalih enzima CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 i 2D6), kao ni rizika da kabazitaksel indukuje djelovanje lijekova koji su supstrati CYP1A, CYP2C9 i CYP3A enzima. U ispitivanjima *in vitro*, kabazitaksel nije inhibirao glavni put biotransformacije varfarina u 7-hidroksivarfarin, što je posredovano enzimom CYP2C9. Zato se ne očekuje farmakokoinetička interakcija kabazitaksela i varfarina *in vivo*.

U studijama *in vitro*, kabazitaksel nije inhibirao MRP proteine (engl. *Multidrug-Resistant Proteins*): MRP1 i MRP2 ili organski katjonski transporter (OCT1). Kabazitaksel je inhibirao transport P-glikoproteina (PgP) (digoksin, vinblastin), BCR proteina (engl. *Breast-Cancer-Resistant-Proteins*) (metotreksat) i organskog anjonskog transportnog polipeptida OATP1B3 (CCK8), pri koncentracijama najmanje 15 puta većim od onih zabilježenih u kliničkim uslovima, dok je transport OATP1B1 (estradiol-17β-glukuronid) inhibiran u koncentracijama samo 5 puta većim od zabilježenih u kliničkim uslovima. Zato rizik od interakcije sa supstratima MRP, OCT1, PgP, i BCRP i transportera OATP1B3 nije verovatan u dozama od 25 mg/m² *in vivo*. Rizik od interakcije sa OATP1B1 transporterom je moguć, naročito za vrijeme trajanja infuzije (1 sat) pa do 20 minuta nakon završetka infuzije (vidite odjeljak 4.5).

Eliminacija

Nakon jednočasovne intravenske infuzije [¹⁴C]-kabazitaksela, pri čemu su pacijenti primili dozu od 25 mg/m², oko 80% primjenjene doze izlučeno je u roku od 2 nedelje. Kabazitaksel se uglavnom izlučuje putem fecesa u obliku brojnih metabolita (76% doze), a renalno izlučivanje kabazitaksela i metabolita iznosi manje od 4% doze (2,3% u obliku nepromenjenog lijeka u urinu).

Kabazitaksel ima visoki klirens iz plazme od 48,5 L/h (26,4 L/h/m² za pacijente sa medijanom vrijednosti tjelesne površine od 1,84 m²) i dugo terminalno poluvrijeme eliminacije od 95 sati.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod 70 pacijenata starosti od 65 godina i starijih (57 pacijenata starosti od 65 do 75 godina i 13 starosne dobi iznad 75 godina), nije zapažen uticaj godina na farmakokinetiku kabazitaksela.

Pedijatrijski pacijenti

Bezbjednost i efektivnost kabazitaksela nije utvrđena kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Kabazitaksel se eliminiše primarno putem metabolizma u jetri.

U posebnoj studiji kod 43 onkološka pacijenta sa oštećenom funkcijom jetre pokazano je da blago (ukupan bilirubin >1 do ≤ 1,5 x GGN ili AST >1,5 x GGN) ili umjereno (ukupan bilirubin >1,5 do ≤ 3 x GGN) oštećenje funkcije jetre ne utiče na farmakokinetiku kabazitaksela. Najveća podnošljiva doza kabazitaksela bila je 20 mg/m², odnosno 15 mg/m².

Kod 3 pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupan bilirubin >3 GGN), zabilježeno je smanjenje klirensa od 39% u poređenju sa pacijentima sa blagim oštećenjem funkcije jetre, što upućuje da ozbiljno oštećenje funkcije jetre ima određeni uticaj na farmakokinetiku kabazitaksela. Najveća podnošljiva doza kabazitaksela kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ustanovljena.

Na osnovu podataka o bezbjednosti i podnošljivosti, dozu kabazitaksela treba smanjiti kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljke 4.2, 4.4). Kabazitaksel je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Kabazitaksel se minimalno izlučuje putem bubrega (2,3% doze). Populaciona farmakokinetička analiza

sprovedena kod 170 pacijenata, među kojima je bilo 14 pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u rasponu od 30 do 50 mL/min) i 59 pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina u rasponu od 50 do 80 mL/min), pokazala je da blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega nema značajan uticaj na farmakokinetiku kabazitaksela. Ovo je potvrđeno u posebnoj komparativnoj farmakokinetičkoj studiji kod pacijenata sa solidnim tumorom, sa normalnom funkcijom bubrega (8 pacijenata), umjerenim (8 pacijenata) i teškim (9 pacijenata) oštećenjem funkcije bubrega, koji su primili nekoliko ciklusa kabazitaksela putem jedne intravenske infuzije do 25 mg/m².

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Neželjene reakcije koje nisu zabilježene u kliničkim studijama, ali su zabilježene kod pasa nakon primjene pojedinačne doze, 5-dnevne i nedeljne primjene, pri stepenu izloženosti nižem od kliničkog i sa mogućim značajem za kliničku primjenu, bile su arteriolarna/periarterolarna nekroza jetre, hiperplazija žučnih puteva i/ili hepatocelularna nekroza (vidite odjeljak 4.2).

Neželjene reakcije koje nisu zabilježene u kliničkim studijama, ali su zabilježene kod pacova tokom studija toksičnosti ponovljenih doza, pri stepenu izloženosti većem od kliničkog i sa mogućim značajem za kliničku primjenu, bile su poremećaji oka koji se karakterišu oticanjem/ degeneracijom supkapsularnog tkiva sočiva. Ovi efekti su bili delimično reverzibilni nakon 8 nedelja.

Studije karcinogenosti nisu sprovedene sa kabazitakselom.

Kabazitaksel nije indukovao mutacije u testu bakterijske reverzne mutacije (Ames test). Nije se pokazao klastogenim u *in vitro* testovima na humanim limfocitima (nije bilo indukcije strukturalnih hromozomskih aberacija, ali se povećao broj poliploidnih ćelija), a indukovao je povećanje mikronukleusa kod ispitivanja na pacovima *in vivo*. Međutim, nalazi genotoksičnosti inherentni su farmakološkoj aktivnosti supstance (inhibicija depolimerizacije tubulina) i zapaženi su kod lijekova koji imaju istu farmakološku aktivnost.

Kabazitaksel nije uticao na sposobnost parenja ili plodnost tretiranih mužjaka pacova. Međutim, u studijama toksičnosti ponovljenih doza zabilježena je degeneracija semenih vezikula i atrofija semenih tubula u testisima pacova i testikularna degeneracija (minimalno nekroza jedne epitelne ćelije u epididimisu) kod pasa. Izloženost lijeku kod životinja bila je slična ili niža od one kod ljudi koji primaju klinički relevantne doze kabazitaksela.

Kabazitaksel je kod ženki pacova tretiranih intravenski jednom dnevno od 6. do 17. gestacionog dana indukovao embriofetalnu toksičnost, što je bilo povezano sa toksičnošću za majku i uključivalo smrt fetusa i smanjenu prosečnu težinu fetusa povezanu sa odloženom osifikacijom skeleta. Izloženost lijeku kod životinja bila je niža od one kod ljudi koji primaju klinički relevantne doze kabazitaksela. Pokazalo se da kabazitaksel prolazi placentalnu barijeru kod pacova.

Kod pacova, kabazitaksel i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko u količini do 1,5% primijenjene doze tokom 24 sata.

Procjena rizika za okolinu

Rezultati studija procjene rizika za okolinu pokazuju da primjena kabazitaksela ne predstavlja značajan rizik za vodu u sredinu (za uklanjanje neiskorišćenog lijeka pogledajte odjeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Koncentrat:

Polisorbat 80 koji sadrži tragove limunske kiseline do pH 3,5 (u 5% vodenom rastvoru).

Rastvarač:

etanol 96%,
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima, osim sa onim koji su navedeni u odjeljku 6.6.

PVC infuzioni kontejneri ili poliuretanski infuzioni setovi ne smiju da se koriste za pripremu i primjenu

rastvora za infuziju.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorene bočice:

Koncentrat: 3 godine.

Rastvarač: 3 godine.

Rok upotrebe nakon početnog razblaživanja koncentrata rastvaračem:

Dokazana hemijska i fizička stabilnost lijeka nakon početnog razblaživanja koncentrata rastvaračem je 1 sat, uz čuvanje na sobnoj temperaturi (15 °C - 30 °C). Sa mikrobiološkog stanovišta, pripremljeni rastvor koncentrata i rastvarača treba da se upotrijebi odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja lijeka nakon početnog razblaživanja koncentrata rastvaračem su odgovornost korisnika.

Rok upotrebe nakon finalnog razblaživanja u infuzionoj kesi/boci

Dokazana hemijska i fizička stabilnost rastvora za infuziju je 8 sati, uz čuvanje na sobnoj temperaturi (uključujući u to i jednosatnu infuziju) i 48 sati uz čuvanje u frižideru (uključujući u to i jednosatnu infuziju). Sa mikrobiološkog stanovišta, rastvor za infuziju treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja pripremljenog lijeka su odgovornost korisnika, a uobičajeno ne bi smjeli da budu duži od 24 sata uz čuvanje na temperaturi od 2 °C - 8 °C, osim ako se razblaživanje nije sprovelo u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja i razblaživanja lijeka, pogledati odjeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Jedno pakovanje sadrži jednu bočicu koncentrata i jednu bočicu rastvarača:

- koncentrat: 1,5 mL koncentrata u bezbojnoj staklenoj bočici (staklo tip I) zapremine 15 mL, zatvorenoj gumenim čepom (hlorbutil guma), aluminijskim prstenom i plastičnim "flip-off" poklopcem.
- rastvarač: 4,5 mL rastvarača u bezbojnoj staklenoj bočici (staklo tip I) zapremine 15 mL, zatvorenoj gumenim čepom (hlorbutil guma), aluminijskim prstenom i plastičnim "flip-off" poklopcem.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Kabazitaksel smije da priprema i primjenjuje samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim supstancama. Zdravstvene radnice koje su u drugom stanju ne smiju da rukuju ovim lijekom. Kao i kod svih drugih antineoplastičnih supstanci potreban je oprez prilikom rukovanja i pripreme rastvora kabazitaksela, što se odnosi na primjenu mjera zaštite od zagađenja, upotrebu personalne zaštitne opreme (npr. rukavice) i postupke pripreme. Ako kabazitaksel u bilo kojoj fazi rukovanja dođe u dodir sa kožom, to mjesto treba odmah dobro i detaljno isprati sapunom i vodom. Ako kabazitaksel dođe u dodir sa sluzokožom, mjesto treba odmah dobro i detaljno isprati vodom.

Prije dodavanja lijeka u infuzioni rastvor potrebno je uvijek razblažiti koncentrat za rastvor za infuziju **cjelokupnim** priloženim rastvaračem.

Pažljivo pročitajte ovaj odjeljak uputstva **DO KRAJA** prije miješanja i razblaživanja. Kabazitaksel se prije primjene mora **DVA** puta razblažiti. Pridržavajte se dole navedenih uputstava za pripremu.

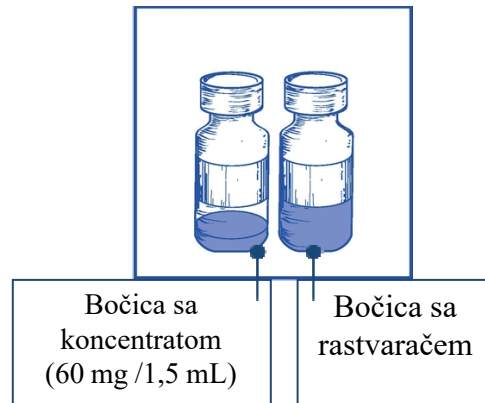
Sledeći postupak razblaživanja za pripremu rastvora za infuziju u dva koraka, mora se sprovesti u aseptičnim uslovima.

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

Korak 1: Početno razblaživanje koncentrata za rastvor za infuziju priloženim rastvaračem

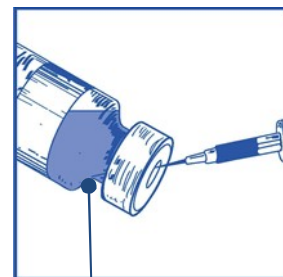
Korak 1.1

Pregledajte bočicu sa koncentratom i priloženirastvarač. Rastvor u bočici sa koncentratom i rastvarač treba da budu bistri.



Korak 1.2

Pod aseptičnim uslovima korišćenjem šprica sa odgovarajućom iglom, izvucite **cjelokupan** sadržaj priloženog rastvarača djelimično okrećući bočicu.



Bočica sa rastvaračem

Korak 1.3

Ubrizgajte **cjelokupan** sadržaj u odgovarajućubočicu sa koncentratom.

Ograničite pojavu pjene koliko god je to moguće tako što ćete, dok ubrizgavate rastvarač, usmjeriti iglu na unutrašnju stranu bočice sa koncentratom i polako ubrizgavati.

Nakon rekonstitucije, dobijeni rastvor sadrži10 mg/mL kabazitaksela.



Smješa koncentrata i rastvarača 10 mg/mL

Bočica sa rastvaračem

Korak 1.4

Uklonite špric i iglu i ručno promiješajte rastvor,blagim, uzastopnim okretanjem bočice, dok ne dobijete bistar i homogen rastvor. To može potrajati oko 45 sekundi.



Smješa koncentrata i rastvarača 10 mg/mL

Korak 1.5

Ostavite rastvor da stoji oko 5 minuta, a zatim provjerite da li je rastvor homogen i bistar.

Normalno je da pjena ostane u rastvoru i nakon ovog vremenskog perioda.



Smješa koncentrata i rastvarača 10 mg/mL

Tako pripremljena mješavina koncentrata i rastvarača sadrži 10 mg/mL kabazitaksela (najmanje 6 mL zapremine koja se može primijeniti). Drugo razblaživanje treba sprovesti odmah (u roku od 1 sata), kako je detaljnije opisano u koraku 2.

Ponekad će možda biti potrebno više od jedne bočice sa mješavinom koncentrata i rastvarača kako bi se primijenila propisana doza.

Korak 2: Drugo (finalno) razblaživanje za infuziju

Korak 2.1

Pomoću graduisanog šprica sa iglom, pod aseptičnim uslovima izvucite odgovarajuću zapreminu mješavine koncentrata i rastvarača (koncentracije 10 mg/mL kabazitaksela).

Na primjer, za dozu kabazitaksela od 45 mg potrebno je 4,5 mL mješavine koncentrata i rastvarača pripremljenih kako je opisano u koraku 1.

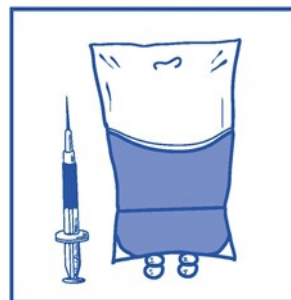
Kako je moguće da pjena ostane na zidovima bočice ovog rastvora, nakon pripreme opisane u Koraku 1, poželjno je da iglu sa špricom usmjerite u sredinu rastvora prilikom izvlačenja.



Smješa koncentrata i rastvarača 10 mg/mL

Korak 2.2

Ubrizgajte izvučenu zapreminu u sterilne infuzione kontejnere bez PVC-a koji sadrže 5% rastvor glukoze ili 0,9% (9 mg/mL) rastvor natrijum-hlorida za infuziju. Koncentracija rastvora za infuziju treba da bude između 0,10 mg/mL i 0,26 mg/mL.



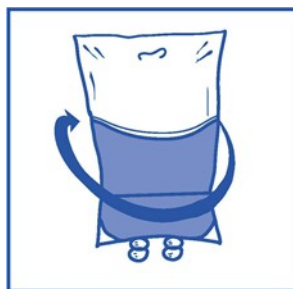
Odgovarajuća količina smješe koncentrata i rastvarača

5% rastvor glukoze ili 0,9% (9 mg/mL) rastvor natrijum-hlorida za infuziju

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

Korak 2.3

Uklonite špric i promiješajte sadržaj infuzione kese ili boce ručno, rotacionim pokretima.



Korak 2.4

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim preparatima, pripremljeni rastvor za infuziju mora vizuelno da se provjeri prije primjene. Kako je rastvor za infuziju prezasićen, vremenom može kristalirati. U tom slučaju, rastvor se ne smije koristiti i treba ga ukloniti.



Rastvor za infuziju mora se primijeniti odmah. Međutim, vrijeme čuvanja pripremljenog rastvora može biti duže i to pod specifičnim uslovima navedenim u odjeljku 6.3.

Tokom primjene lijeka preporučuje se korišćenje linijskog filtera nominalne veličine pora od 0,22 mikrometra (označava se i kao veličina od 0,2 mikrometra).

Ne smijete koristiti PVC infuzione kontejnere niti poliuretanske infuzione setove za pripremu i primjenu kabazitaksela.

Kabazitaksel se ne smije miješati sa bilo kojim drugim lijekovima osim onih koji su navedeni.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

MSN Labs Europe Limited
KW20A Corradino Park
Paola PLA 3000, Malta

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

MSN Labs Europe Ltd.
KW20A Corradino Park
Paola PLA 3000, Malta
/
Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola PLA 3000, Malta

8. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o. Sarajevo
Maršala Tita br. 2,
71000 Sarajevo, BiH

Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.

9. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cabazitaxel MSN 60 mg/1,5 mL, koncentrat i rastvarač za rastvor za infuziju:
04-07.3-1-7455/23 od 21.12.2023 .godine

10. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

21.12.2023. godine

**Odobreno
ALMBIH
21.12.2023.**