

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cabazitaxel G.L.Pharma 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține cabazitaxel 20 mg.
Fiecare flacon a 3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține cabazitaxel 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etanol 395 mg.

Fiecare flacon a 3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține etanol 1185 mg (39,5% w/v).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).
Concentratul este o soluție uleioasă limpede, de culoare galbenă până la galben-maronie.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Cabazitaxel este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea de cabazitaxel trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilități și echipamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială și bronhospasmul (vezi pct. 4.4).

Premedicație

Premedicația recomandată trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări de cabazitaxel, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),
- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) și
- antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent) (vezi pct. 4.4).

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

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

Doze

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

Ajustarea dozelor

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

Tabelul 1 - Modificări ale dozei recomandate pentru reacții adverse la pacienții tratați cu cabazitaxel

Reacții adverse	Modificarea dozei
Neutropenie prelungită de grad ≥ 3 (cu durată mai mare de 1 săptămână) în ciuda tratamentului adecvat, incluzând G-CSF	Amânarea tratamentului până când numărul neutrofilelor este > 1500 celule/mm ³ , apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² .
Neutropenie febrilă sau infecție neutropenică	Amânarea tratamentului până la ameliorare sau rezolvare și până când numărul neutrofilelor este > 1500 celule/mm ³ , apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² .
Diaree de grad ≥ 3 sau diaree persistentă în ciuda tratamentului adecvat, incluzând înlocuire de apă și electroliți	Amânarea tratamentului până la ameliorare sau rezolvare, apoi se reduce doza de cabazitaxel de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² .
Neuropatie periferică de grad ≥ 2	Amânarea tratamentului până la ameliorare, apoi reducerea dozei de cabazitaxel de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² .

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Cabazitaxelul este intens metabolizat în ficat. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 și $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valoarea aspartat aminotransferazei (AST) $> 1,5$ x LSVN), trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m². La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudență și sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranței.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între $> 1,5$ și $\leq 3,0$ x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m². În cazul în care tratamentul este avut în vedere la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza de cabazitaxel nu trebuie să depășească 15 mg/m². Cu toate acestea, pentru această doză sunt disponibile date limitate cu privire la eficacitate. Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale ≥ 3 x LSVN) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Cabazitaxelul este excretat în proporție foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, care nu necesită ședințe de hemodializă. Pacienții care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei $Cl_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ca urmare a afecțiunii acestora și a cantității limitate de date disponibile, trebuie tratați cu precauție și monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici

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

Utilizarea concomitentă a medicamentelor

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

Copii și adolescenți

Cabazitaxel nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Siguranța și eficacitatea cabazitaxel la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Cabazitaxel este indicat administrării intravenoase.

Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

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

Cabazitaxel nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani, la polisorbit 80 sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Număr de neutrofile mai mic de $1500/\text{mm}^3$.
- Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale $> 3 \times \text{LSVN}$).
- Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Toți pacienții trebuie tratați cu premedicație înainte de începerea perfuziei cu cabazitaxel (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie supravegheați atent pentru reacții de hipersensibilitate, în special în timpul primei și celei de a doua perfuzii. Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în decurs de câteva minute după începerea perfuziei cu cabazitaxel, astfel încât facilitățile și echipamentul pentru tratamentul hipotensiunii arteriale și al bronhospasmului trebuie să fie disponibile. Pot să apară reacții severe și pot include erupții cutanate generalizate/eritem generalizat, hipotensiune arterială și bronhospasm. Reacțiile severe de hipersensibilitate necesită întreruperea imediată a tratamentului cu cabazitaxel și tratament adecvat. Pacienții care prezintă reacție de hipersensibilitate trebuie să oprească tratamentul cu cabazitaxel (vezi pct. 4.3).

Supresia măduvei osoase

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

Risc de neutropenie

Pacienților tratați cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociației Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) și/sau ghidurilor instituționale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicațiile

neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc crescut (vârsta > 65 ani, status de performanță slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutrițional deficitar sau alte comorbidități grave) care îi predispun la un risc crescut de complicații ale neutropeniei prelungite. S-a demonstrat că utilizarea G-CSF scade incidența și severitatea neutropeniei.

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la cabazitaxel (vezi pct. 4.8). Monitorizarea hemoleucogramei complete este esențială o dată pe săptămână în timpul ciclului 1 de tratament și apoi înaintea fiecărui ciclu de tratament, astfel încât doza să poată fi ajustată, dacă este necesar. Doza trebuie redusă în cazul neutropeniei febrile sau neutropeniei prelungite deși tratamentul este adecvat (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie să reînceapă tratamentul numai atunci când numărul de neutrofile revine la o valoare de $\geq 1500/\text{mm}^3$ (vezi pct. 4.3).

Tulburări gastro-intestinale

Simptome cum sunt durerea și sensibilitatea abdominală, febră, constipația persistentă, diareea, însoțite sau nu de neutropenie pot fi manifestări precoce ale toxicității gastro-intestinale grave și trebuie evaluate și tratate prompt. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea tratamentului cu cabazitaxel.

Risc de greață, vărsături, diaree și deshidratare

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

Risc de reacții gastro-intestinale grave

La pacienții tratați cu cabazitaxel au fost raportate hemoragii și perforații gastro-intestinale (GI), ileus, colită, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Este necesară prudență în tratarea pacienților cu cel mai mare risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale: pacienții cu neutropenie, vârstnici, care utilizează în asociere AINS, tratament antiagregant plachetar sau medicamente anticoagulante și pacienții cu antecedente personale de radioterapie pelvină sau de boli gastro-intestinale, cum sunt ulceratii și sângerări GI.

Neuropatie periferică

Au fost observate cazuri de neuropatie periferică, neuropatie senzitivă periferică (de exemplu parestezii, disestezii) și neuropatie motorie periferică la pacienții tratați cu cabazitaxel. Pacienții care urmează tratament cu cabazitaxel, trebuie sfătuiți să informeze medicul înainte de a continua tratamentul dacă dezvoltă simptome de neuropatie, cum sunt: durere, arsură, furnicături, amorțeli sau slăbiciune. Medicii trebuie să evalueze pacienții pentru prezența sau agravarea neuropatiei înainte fiecărei administrări a tratamentului. Tratamentul trebuie amânat până la ameliorarea simptomelor. Doza de cabazitaxel trebuie redusă de la 25 mg/m^2 la 20 mg/m^2 în cazul neuropatiei periferice de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Anemie

La pacienții tratați cu cabazitaxel, a fost observată apariția anemiei (vezi pct. 4.8). Trebuie verificate valorile hemoglobinei și hematocritului înainte tratamentului cu cabazitaxel și în cazul în care pacienții prezintă semne sau simptome de anemie sau hemoragie. Se recomandă prudență la pacienții care au valoarea hemoglobinei mai mică de 10 g/dl și trebuie luate măsuri adecvate în funcție de starea clinică.

Risc de insuficiență renală

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

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

Tulburări respiratorii

Au fost raportate pneumonie/pneumonită interstițială și pneumopatie interstițială, care se pot asocia cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Dacă apar simptome pulmonare noi sau dacă cele existente se agravează, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, investigați prompt și tratați corespunzător. Se recomandă întreruperea terapiei cu cabazitaxel până la stabilirea diagnosticului. Aplicarea precoce a măsurilor de susținere poate ajuta la ameliorarea afecțiunii. Trebuie evaluat cu atenție beneficiul reluării tratamentului cu cabazitaxel.

Risc de aritmii cardiace

Au fost raportate aritmii cardiace, cel mai frecvent tahicardie și fibrilație atrială (vezi pct. 4.8).

Vârstnici

Persoanele vârstnice (≥ 65 ani) pot fi mai susceptibile la a prezenta anumite reacții adverse, incluzând neutropenie și neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Tratamentul cu cabazitaxel este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale $> 3 \times$ LSVN) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 și $\leq 1,5 \times$ LSVN sau valoarea AST $> 1,5 \times$ LSVN), trebuie scăzută doza (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Interacțiuni

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece aceștia pot crește concentrațiile plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.5). Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avute în vedere supravegherea atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate și scăderea dozei de cabazitaxel (vezi pct. 4.2 și 4.5). Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece aceștia pot scădea concentrațiile plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține 50 % vol. etanol (alcool), adică până la 1185 mg (1,5 ml) per flacon, echivalentul a 30 ml de bere sau 12 ml de vin.

Nociv pentru cei care suferă de alcoolism.

De luat în considerare la femeile însărcinate sau care alăptează, la copii și la grupurile cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cu afecțiuni hepatice sau epilepsie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea repetată de ketoconazol (în doză de 400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A, a determinat scăderea cu 20 % a clearance-ului cabazitaxelului, corespunzătoare unei creșteri

cu 25 % a ASC. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, voriconazol) trebuie evitată, deoarece poate apărea creșterea concentrațiilor plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

Inductori CYP3A

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

OATP1B1

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

Vaccinări

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Tratamentul cu cabazitaxel nu se recomandă în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează o măsură contraceptivă.

Alăptarea

Datele de farmacocinetică disponibile la animale au evidențiat excreția cabazitaxelului și a metabolizilor săi în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru sugari. Cabazitaxelul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că administrarea cabazitaxelului afectează sistemul reproducător la masculii de șobolan și câine, fără niciun efect funcțional asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, ținând cont de activitatea farmacologică a taxanilor, de potențialul lor genotoxic și de efectul câtorva compuși din această clasă asupra fertilității în studiile la animale, efectul asupra fertilității masculine nu poate fi exclus la om.

Din cauza efectelor potențiale asupra gameților masculini și expunerii potențiale prin intermediul lichidului seminal, bărbații tratați cu cabazitaxel trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe

parcursul tratamentului și se recomandă să o continue până la 6 luni după administrarea ultimei doze de cabazitaxel. Pe parcursul tratamentului, datorită expunerii potențiale prin lichidul seminal, bărbații tratați cu cabazitaxel trebuie să evite contactul altei persoane cu lichidul ejaculat. Bărbaților tratați cu cabazitaxel li se recomandă să ceară sfatul cu privire la conservarea spermei înainte de începerea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cabazitaxelul poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece poate provoca fatigabilitate și amețeli. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă aceste reacții adverse pe parcursul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța cabazitaxelului în asociere cu prednison sau prednisolon a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate, deschise, controlate (TROPIC, PROSELICA și CARD), care au inclus în total 1092 de pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care au fost tratați cu 25 mg/m² de cabazitaxel o dată la 3 săptămâni. Pacienții au primit o medie de 6 până la 7 cicluri de cabazitaxel.

Incidențele din analiza combinată a acestor 3 studii sunt prezentate mai jos și în lista tabelară.

Cele mai frecvente din reacțiile adverse apărute, din toate gradele au fost anemie (99,0%), leucopenie (93,0%), neutropenie (87,9%), trombocitopenie (41,1%), diaree (42,1%), oboseală (25,0%) și astenie (15,4%). Cele mai frecvente $\geq 5\%$ din reacțiile adverse apărute, în gradele ≥ 3 în grupul cabazitaxel au fost neutropenie (73,1%), leucopenie (59,5%), anemie (12,0%), neutropenie febrilă (8,0%), și diaree (4,7%).

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a apărut cu frecvențe similare în cele 3 studii (18,3 % în TROPIC, 19,5 % în PROSELICA și 19,8 % în CARD) la pacienții care au primit cabazitaxel. Cele mai frecvente reacții adverse ($> 1,0\%$) care au condus la întreruperea tratamentului cu cabazitaxel au fost hematuria, oboseala și neutropenia.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul 2 conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvențe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Intensitatea reacțiilor adverse este clasificată conform CCTEA 4.0 (grad $\geq 3 = G \geq 3$). Frecvențele se referă la toate gradele și sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse și modificări hematologice raportate la cabazitaxel administrat în asociere cu prednison sau prednisolone, provenite din datele studiului (n=1092)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Infecții și infestații	Infecție neutropenică / sepsis *		48 (4,4)		42 (3,8)
	Șoc septic			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulită			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infecții de tract urinar		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripă		22 (2,0)		0
	Cistită		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infecții ale căilor respiratorii superioare		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidoză		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Tulburări ale sângelui și sistemului limfatic	Neutropenie ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anaemie ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenie ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenie ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenie febrilă		87 (8,0)		87 (8,0)
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate			7 (0,6)	0
Tulburări de nutriție și metabolism	Apetit scăzut	192 (17,6)			11 (1,0)
	Deshidratare		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglicemie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipopotasemie			8 (0,7)	2 (0,2)
Tulburări psihiatrice	Insomnie		45 (4,1)		0
	Anxietate		13 (1,2)		0
	Stări de confuzie		12 (1,1)		2 (0,2)
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie		64 (5,9)		0
	Tulburări de gust		56 (5,1)		0
	Neuropatie periferică		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatie periferică senzitivă		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatie			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezie		46 (4,2)		0
	Hipoestezie		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Amețeli		63 (5,8)		0
	Dureri de cap		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargie		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Sciatica			9 (0,8)	1 (< 0,1)

Tulburări oculare	Conjunctivită		11 (1,0)		0
	Hipersecreție lacrimală		22 (2,0)		0
Tulburări ale urechii și a canalului auditiv	Tinitus			7 (0,6)	0
	Vertij		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Tulburări cardiace*	Fibrilație atrială		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahicardie		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială		38 (3,5)		5 (0,5)
	Tromboză venoasă profundă		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensiune arterială		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hipotensiune ortostatică			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Bufeuri		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Înroșire			9 (0,8)	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tuse		79 (7,2)		0
	Durere orofaringiană		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolism pulmonar		30 (2,7)		23 (2,1)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	460 (42,1)			51 (4,7)
	Greață	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vomă	207 (19,0)			14 (1,3)
	Constipație	202 (18,5)			8 (0,7)
	Durere abdominală		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsie		53 (4,9)		0
	Durere abdominală superioară		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroizi		22 (2,0)		0
	Boală de reflux gastro-esofagian		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Hemoragie rectală		14 (1,3)		4 (0,4)
	Xerostomie		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensie abdominală		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatită		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrită			10 (0,9)	0
	Colită*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforație gastrointestinală			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Hemoragie gastrointestinală			2 (0,2)	1 (< 0,1)
	Alopecie		80 (7,3)		0

Afecțiuni cutanate și ale țesutului cutanat	Piele uscată		23 (2,1)		0
	Eritem			8 (0,7)	0
	Modificări unghiale		18 (1,6)		0
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv	Dureri de spate	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Durere ale extremităților		76 (7,0)		9 (0,8)
	Spasme musculare		51 (4,7)		0
	Mialgie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Dureri toracice musculo-scheletice		34 (3,1)		3 (0,3)
	Slăbiciune musculară		31 (2,8)		1 (< 0,1)
	Durere în flanc		17 (1,6)		5 (0,5)
Tulburări renale și urinare	Insuficiență renală acută		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuficiență renală			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disurie		52 (4,8)		0
	Colică renală		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematurie	205 (18,8)			33 (3,0)
	Urinări frecvente		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefroză		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retenție urinară		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinență urinară		22 (2,0)		0
	Obstrucție uretrală			8 (0,7)	6 (0,5)
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Durere pelvină		20 (1,8)		5 (0,5)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenie	227 (20,8)			32 (2,9)
	Febră		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edem periferic		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamație la nivelul mucoaselor		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Durere		36 (3,3)		7 (0,6)
	Durere în piept		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edem			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Frisoane		12 (1,1)		0
	Stare generală de rău		21 (1,9)		0
Investigații	Scădere ponderală		81 (7,4)		0
	Valoare crescută a aspartat aminotransferazei		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Valori crescute ale transaminazelor serice			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a pe baza valorilor de laborator

* a se vedea punctul detaliat mai jos

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neutropenie și evenimente clinice asociate

S-a arătat că utilizarea G-CSF limitează incidența și severitatea neutropeniei (vezi pct. 4.2 și 4.4). Incidența neutropeniei de grad ≥ 3 pe baza datelor de laborator a variat în funcție de utilizarea G-CSF, de la 44,7 % la 76,7 %, cea mai mică incidență fiind raportată atunci când s-a utilizat profilaxia cu G-CSF. În mod similar, incidența neutropeniei febrile de grad ≥ 3 a variat de la 3,2 % la 8,6 %. Complicațiile neutropenice (inclusiv neutropenia febrilă, infecția neutropenică/sepsisul neutropenic și colita neutropenică) care, în unele cazuri, au dus la un rezultat letal, au fost raportate la 4,0 % dintre pacienți atunci când s-a utilizat profilaxia primară cu G-CSF și la 12,8 % dintre pacienți în caz contrar.

Tulburări cardiace și aritmii

În analiza cumulată, au fost raportate evenimente cardiace la 5,5 % dintre pacienți, dintre care 1,1 % au avut aritmii cardiace de grad ≥ 3 . Incidența tahicardiei la cabazitaxel a fost de 1,0 %, din care mai puțin de 0,1 % au fost de grad ≥ 3 . Incidența fibrilației atriale a fost de 1,3 %. Au fost raportate evenimente de insuficiență cardiacă la 2 pacienți (0,2 %), dintre care unul a avut un rezultat fatal. Fibrilația ventriculară letală a fost raportată la 1 pacient (0,3 %), iar stop cardiac la 3 pacienți (0,5 %). Niciunul dintre evenimente nu a fost considerat de către investigator ca fiind corelat cu medicamentul.

Hematurie

În analiza cumulată, frecvența hematuriei pe toate gradele a fost de 18,8 % la 25 mg/m² (vezi pct. 5.1). Cauzele confuze, atunci când au fost documentate, cum ar fi progresia bolii, instrumentarul, infecția sau tratamentul cu anticoagulante/AINS/acid acetilsalicilic, au fost identificate în aproape jumătate din cazuri.

Alte anomalii de laborator

În analiza cumulată, incidența anemiei de grad ≥ 3 , a creșterii AST, ALT și a bilirubinei pe baza anomaliilor de laborator a fost de 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % și, respectiv, 0,5 %.

Tulburări gastrointestinale

Au fost observate colită (inclusiv enterocolită și enterocolită neutropenică) și gastrită. Au fost raportate, de asemenea, hemoragii și perforații gastrointestinale și ileus (obstrucție intestinală) (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii

Au fost raportate cu o frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) cazuri de pneumonie/pneumonită interstițială și pneumopatie interstițială, uneori letale (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și urinare

Cistita datorată fenomenului de retragere a radiațiilor, inclusiv cistita hemoragică, au fost raportate mai rar.

Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2.

Alte grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Dintre cei 1092 de pacienți tratați cu cabazitaxel 25 mg/m² în cadrul studiilor privind cancerul de prostată, 755 de pacienți aveau 65 de ani sau mai mult, inclusiv 238 de pacienți cu vârsta peste 75 de ani. Următoarele reacții adverse non hematologice au fost raportate la rate ≥ 5 % mai mari la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mult comparativ cu pacienții mai tineri: oboseală (33,5 % față de 23,7 %), astenie (23,7 % față de 14,2 %), constipație (20,4 % față de 14,2 %) și, respectiv, dispnee (10,3 % față de 5,6 %). Neutropenia (90,9 % vs. 81,2 %) și trombocitopenia (48,8 % vs. 36,1 %) au fost, de asemenea, cu 5 % mai mari la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare, comparativ cu pacienții

mai tineri. Neutropenia de grad ≥ 3 și neutropenia febrilă au fost raportate cu cele mai mari rate de diferență între cele două grupe de vârstă (14 % și, respectiv, 4 % mai mari la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște antidotul pentru cabazitaxel. Complicațiile posibile ale supradozajului ar putea consta în exacerbarea reacțiilor adverse, cum sunt supresia măduvei osoase și tulburările gastro-intestinale. În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată și trebuie atent monitorizat. Pacienților trebuie să li se administreze terapie cu G-CSF cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. Se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța cabazitaxel administrat în asociere cu prednison sau prednisolon au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, multicentric, internațional, deschis, randomizat (studiul EFC6193), care a inclus pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior cu scheme terapeutice care conțin docetaxel.

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

Criteriile de evaluare secundare au inclus supraviețuirea fără progresie a bolii [SFP (definită ca perioada de timp de la randomizare până la progresia tumorii, progresia antigenului prostatic specific (PSA), progresia durerii sau decesul de orice cauză, oricare a survenit primul)], rata răspunsului tumoral pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)), progresia PSA (definită ca o creștere cu $\geq 25\%$ a PSA la pacienții nonresponsivi sau $> 50\%$ la pacienții responsivi), răspunsul PSA (scăderea concentrațiilor serice ale PSA cu cel puțin 50%), progresia durerii [evaluată utilizând scala intensității durerii prezente (IDP) din chestionarul McGill-Melzack și Scorul Analgeziei (SA)] și răspunsul la durere (definit ca o reducere

mai mare cu 2 puncte față de mediana valorii inițiale a IDP, fără creșterea concomitentă a AS sau reducerea cu $\geq 50\%$ în utilizarea analgezicelor față de valoarea medie inițială a AS, fără o creștere concomitentă a durerii).

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

Acest studiu a inclus pacienți cu vârsta peste 18 ani cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care prezintă fie boală cuantificabilă pe baza criteriilor RECIST, fie boală necuantificabilă, însoțită de creșterea concentrațiilor PSA sau apariția de noi leziuni, precum și status de performanță de la 0 la 2 conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Era necesar ca pacienții să prezinte neutrofile $>1500/\text{mm}^3$, trombocite $>100000/\text{mm}^3$, hemoglobină $>10 \text{ g/dl}$, creatinină $<1,5 \times \text{LSVN}$, bilirubină totală $<1 \times \text{LSVN}$, AST și ALT $<1,5 \times \text{LSVN}$.

Nu au fost incluși în studiu pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni sau pacienți cu aritmii necontrolate, angină pectorală și/sau hipertensiune arterială.

Factorii demografici, incluzând vârsta, rasa și statusul de performanță ECOG (0 până la 2), au fost echilibrați între brațele de tratament. În grupul tratat cu cabazitaxel, media de vârstă a fost de 68 de ani, interval (46-92) iar distribuția pe rase a fost de 83,9% caucazieni, 6,9% asiatici/orientali, 5,3% subiecți de culoare și 4% alte rase.

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

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

Un subgrup de 59 pacienți a fost tratat cu o doză cumulativă de docetaxel $<225 \text{ mg/m}^2$ (29 pacienți în brațul tratat cu cabazitaxel, 30 pacienți în brațul tratat cu mitoxantronă). Nu a existat o diferență semnificativă privind supraviețuirea globală (RR (ÎI 95%) 0,96 (0,49-1,86)).

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

	cabazitaxel + prednison n = 378	mitoxantronă + prednison n = 377
Supraviețuirea globală		
Numărul pacienților decedați (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Mediana supraviețuirii (95% CI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Risc relativ (RR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59–0,83)	
Valoarea p	$< 0,0001$	

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

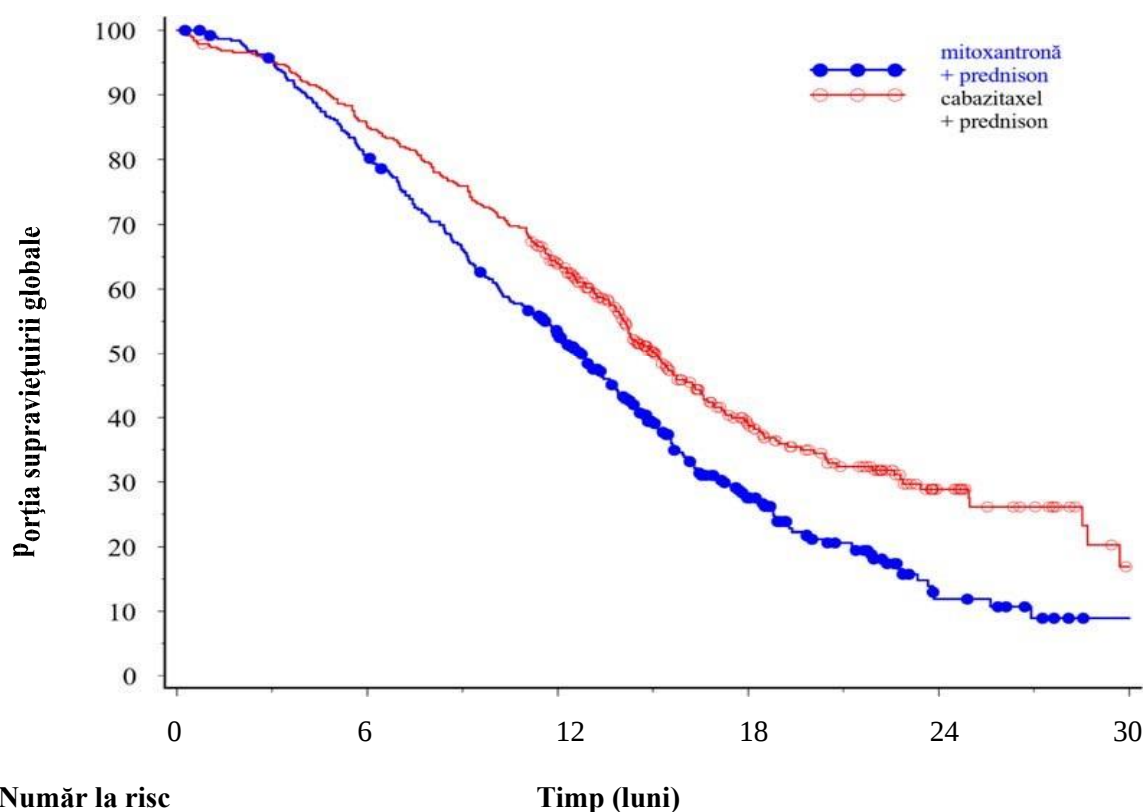


Figura 1 - Curbele de supraviețuire generală Kaplan Meier (EFC6193)

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

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

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

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele două brațe de tratament în ceea ce privește progresia durerii și răspunsul durerii.

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

Studiul a atins obiectivul principal, de a demonstra non-inferioritatea dozei de cabazitaxel 20 mg/m² comparativ cu doza de 25 mg/m² (vezi tabelul 4). În grupul de tratament cu doza de 25 mg/m², o proporție semnificativ statistic ($p < 0,001$) mai mare de pacienți (42,9%) a prezentat un răspuns al valorilor PSA comparativ cu grupul care a utilizat doza de 20 mg/m² (29,5%). La pacienții tratați cu

doza de 20 mg/m² s-a constatat un risc semnificativ statistic mai mare al progresiei valorilor PSA comparativ cu grupul care a utilizat doza de 25 mg/m² (RR 1,195; ÎI 95%: între 1,025 și 1,393). Nu a existat nicio diferență statistică în ceea ce privește celelalte criterii finale secundare de evaluare (SFP, răspunsul tumoral și răspunsul durerii la tratament, progresia tumorală și agravarea durerii, precum și cele patru subcategorii ale FACT-P)).

Tabelul 4 – Supraviețuirea globală în cadrul studiului EFC11785, în brațul de tratament cu cabazitaxel 25 mg/m², față de brațul de tratament cu cabazitaxel 20 mg/m² (analiza în intenție de tratament) – Criteriu final principal de evaluare a eficacității

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Supraviețuirea globală		
Număr de decese, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediana supraviețuirii (luni) (ÎI95%)	13,4 (între 1,19 și 14,88)	14,5 (între 13,47 și 15,28)
Risc relativ ^a		
față de CBZ25+PRED	1,024	-
LSÎI 98,89% unidirecțional	1,184	-
LIIÎ 95% unidirecțional	0,922	-

CBZ20: Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25: Cabazitaxel 25 mg/m², PRED: Prednison/Prednisolon
ÎI: interval de încredere, LIIÎ: limita inferioară a intervalului de încredere, LSÎI: limita superioară a intervalului de încredere

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

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

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

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Numărul median de cicluri/ durata mediană a tratamentului	6 / 18 săptămâni	7 / 21 săptămâni
Numărul de pacienți cu scăderea dozei n (%)	De la 20 la 15 mg/m ² : 58 (10,0%) De la 15 la 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	De la 25 la 20 mg/m ² : 128 (21,5%) De la 20 la 15 mg/m ² : 19 (3,2%) De la 15 la 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Reacții adverse (toate gradele)^a (%)		
Diaree	30,7	39,8
Greață	24,5	32,1
Fatigabilitate	24,7	27,1
Hematurie	14,1	20,8
Astenie	15,3	19,7

Apetit scăzut	13,1	18,5
Vărsături	14,5	18,2
Constipație	17,6	18,0
Dureri de spate	11,0	13,9
Neutropenie clinic manifestă	3,1	10,9
Infecție de tract urinar	6,9	10,8
Neuropatie senzitivă periferică	6,6	10,6
Disgeuzie	7,1	10,6
Reacții adverse de gradul $\geq 3^b$ (%)		
Neutropenie clinic manifestă	2,4	9,6
Neutropenie febrilă	2,1	9,2
Anomalii hematologice^c (%)		
Neutropenie de gradul ≥ 3	41,8	73,3
Anemie de gradul ≥ 3	9,9	13,7
Trombocitopenie de gradul ≥ 3	2,6	4,2

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

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

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

^c Pe baza valorilor obținute la testele de laborator

Într-un studiu prospectiv, multinațional, randomizat, controlat activ și deschis de fază IV (studiul LPS14201/CARD) 255 de pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC), tratați anterior în orice ordine cu un regim care conține docetaxel și cu un agent care vizează AR (abirateron sau enzalutamidă, cu progresie a bolii în termen de 12 luni de la inițierea tratamentului), au fost randomizați pentru a primi fie cabazitaxel 25 mg/m² la fiecare 3 săptămâni plus prednison/prednisolon 10 mg pe zi (n = 129), fie agenți care ținesc AR (abirateron 1000 mg o dată pe zi plus prednison/prednisolon 5 mg de două ori pe zi sau enzalutamidă 160 mg o dată pe zi) (n = 126). Supraviețuirea fără progresie radiografică (SFPr), așa cum a fost definită de Grupul de lucru 2 pentru cancerul de prostată (GLCP2), a fost criteriul principal de evaluare.

Criteriile secundare de evaluare au inclus supraviețuirea generală, supraviețuirea fără progresie, răspunsul PSA și răspunsul tumoral.

Datele demografice și caracteristicile bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. La momentul inițial, vârsta mediană generală a fost de 70 de ani, 95% dintre pacienți au avut un ECOG PS de 0 până la 1 și scorul Gleason median a fost de 8,61% dintre pacienți au urmat un tratament anterior cu un agent cu țintă AR după docetaxel anterior.

Studiul și-a îndeplinit criteriul principal de evaluare: SFPr a fost semnificativ mai mare cu cabazitaxel în comparație cu agentul AR-targetat (8,0 luni față de 3,7, respectiv), cu o reducere de 46 % a riscului de progresie radiografică în comparație cu agentul AR-targetat (a se vedea tabelul 6 și figura 2).

Tabelul 6: Eficacitatea cabazitaxelului în studiul CARD în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (analiză Intent-to-treat) - Supraviețuirea fără progresie radiografică (SFPr)

	Cabazitaxel + prednison/prednisolon + G-CSF n = 129	Medicamentul RA-țintit: Abiraterone + prednisone/prednisolone sau Enzalutamide n = 126
Numărul de evenimente la data-limită (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
SFPr mediana (luni) (95 % CI)	8,0 (5,7 to 9,2)	3,7 (2,8 to 5,1)
Raportul de hazard (RH) (95 % CI)	0,54 (0,40 to 0,73)	
valoarea p ¹	< 0,0001	

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

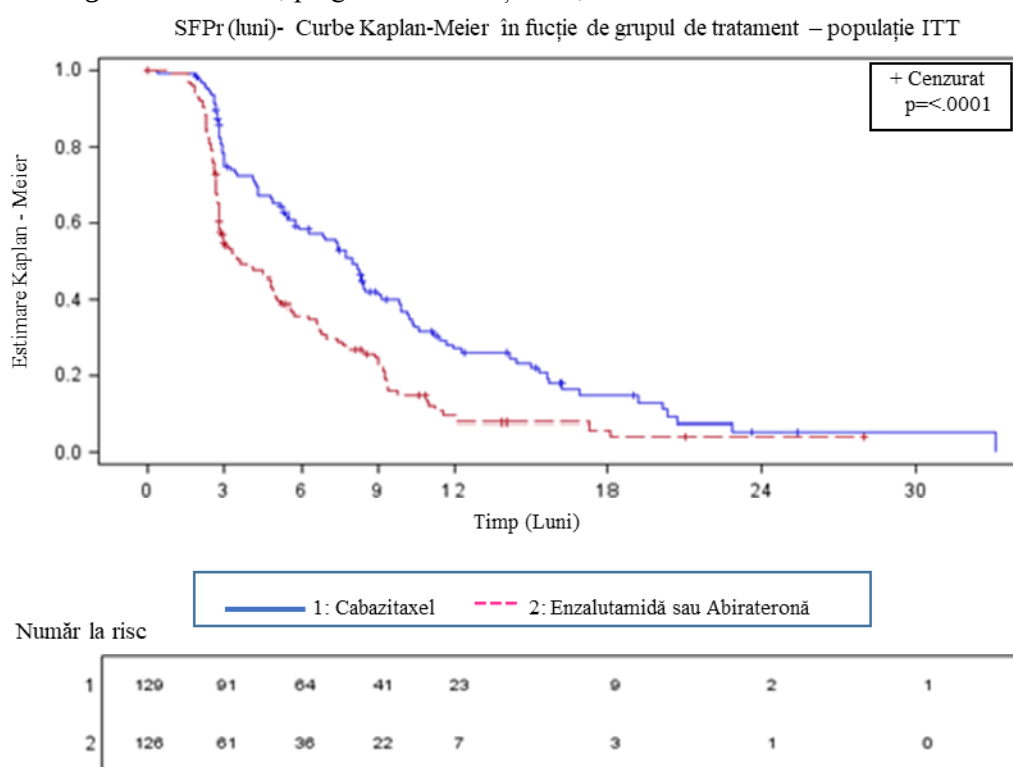


Figura 2: Criteriul principal de evaluare: Graficul Kaplan-Meier al PFS radiografic (populație ITT)

Analizele subgrupurilor planificate pentru rPFS pe baza factorilor de stratificare la randomizare au produs un raport de risc de 0,61 (95 % ÎI: 0,39 - 0,96) la pacienții care au primit un agent anterior cu țintă AR înainte de docetaxel și un raport de risc de 0,48 (95 % ÎI: 0,32 - 0,70) la pacienții care au primit un agent anterior cu țintă AR după docetaxel.

Cabazitaxel a fost superior din punct de vedere statistic față de comparatorii AR-targetat pentru fiecare dintre punctele finale secundare cheie alfa-protejate, inclusiv supraviețuirea generală (13,6 luni pentru brațul cabazitaxel față de 11,0 luni pentru brațul cu agent AR-targetat, HR 0,64, 95 % ÎI: 0,46 la 0,89; p = 0,008), supraviețuirea fără progresie (4,4 luni pentru brațul cu cabazitaxel față de 2,7 luni pentru brațul cu agent AR-țintă, HR 0,52; 95 % ÎI: 0,40 - 0,68), răspuns confirmat al PSA (36,3 % pentru brațul cu cabazitaxel față de 14,3 % pentru brațul cu agent AR-țintă, p = 0,0003) și cel mai bun răspuns tumoral (36,5 % pentru brațul cu cabazitaxel față de 11,5 % pentru brațul cu agent AR-țintă, p = 0,004).

Profilul de siguranță al cabazitaxel 25 mg/m² observat în studiul CARD a fost în general în concordanță cu cel observat în studiile TROPIC și PROSELICA (vezi punctul 4.8). Incidența evenimentelor

adverse de grad ≥ 3 a fost de 53,2 % în brațul cabazitaxel față de 46,0 % în brațul cu agent cu țintă AR. Incidența evenimentelor adverse grave de grad ≥ 3 a fost de 31,7 % în brațul cabazitaxel față de 37,1 % în brațul cu agent cu țintă AR. Incidența pacienților care au întrerupt definitiv tratamentul studiului din cauza evenimentelor adverse a fost de 19,8 % în brațul cabazitaxel față de 8,1 % în brațul cu agent AR-targetat. Incidența pacienților care au avut un eveniment advers care a dus la deces a fost de 5,6 % în brațul cabazitaxel față de 10,5 % în brațul cu agent AR-targetat

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cabazitaxel la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicația de cancer de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

După administrare pe cale intravenoasă cu durată de o oră a 25 mg/m² cabazitaxel la pacienți cu cancer de prostată metastatic (n=67), C_{max} a fost 226 ng/ml (Coeficient de variație (CV): 107%) și a fost atinsă la sfârșitul perfuziei intravenoase cu durată de o oră (t_{max}). Valoarea medie a ASC a fost 991 ng.oră/ml (CV: 34%).

Nu a fost observată nicio deviație a relației de proporționalitate cu doza pentru valori de 10 - 30 mg/m² la pacienți cu tumori solide în stadii avansate (n=126).

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) a fost 4870 l (2640 l/m² pentru un pacient cu o SC (suprafață corporală) medie de 1,84 m²).

In vitro, legarea cabazitaxelului de proteinele serice umane a fost de 89-92% și nu a fost saturabilă până la 50000 ng/ml, valoare care acoperă concentrația maximă observată în studiile clinice.

Cabazitaxelul se leagă în principal de albuminele serice umane (82,0%) și de lipoproteinele serice umane (87,9% pentru HDL, 69,8% pentru LDL și 55,8% pentru VLDL). *In vitro*, raportul între concentrațiile plasmă-sânge la om a variat între 0,90 și 0,99, indicând o distribuție egală a cabazitaxelului în sânge și plasmă.

Metabolizare

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

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

Cu toate acestea, un studiu clinic efectuat cu cabazitaxel (în doză de 25 mg/m², administrată sub forma unei perfuzii intravenoase unice, cu durată de 1 oră) a arătat că nu a modificat concentrațiile plasmatice ale midazolamului, un substrat test al CYP3A. Prin urmare, pentru dozele terapeutice,

administrarea la pacienți a substraturilor CYP3A în asociere cu cabazitaxelul nu este de așteptat să aibă vreun efect clinic.

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

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

Eliminare

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

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea cabazitaxelului nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență hepatică

Cabazitaxelul este eliminat, în principal, prin metabolizare hepatică.

Un studiu dedicat, efectuat la 43 pacienți cu neoplasm și insuficiență hepatică, nu a evidențiat nicio influență a insuficienței hepatice ușoare (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1 și ≤ 1,5 x LSVN sau valoarea AST > 1,5 x LSVN) sau moderate (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 și ≤ 3,0 x LSVN) asupra farmacocineticii cabazitaxelului. Doza maximă tolerată (DMT) de cabazitaxel a fost de 20 mg/m² și, respectiv, de 15 mg/m².

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

Pe baza datelor privind siguranța și tolerabilitatea, doza de cabazitaxel trebuie scăzută la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.2, 4.4). Administrarea de Cabazitaxel este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cabazitaxelului.

Cabazitaxelul nu a indus mutații în testul de mutație bacteriană reversibilă (Ames). Acesta nu a fost clastogen într-un test *in vitro* asupra limfocitelor umane (nicio inducere a aberației cromozomiale structurale, dar a crescut numărul celulelor poliploide) și a indus o creștere a micronucleilor în cadrul testului efectuat *in vivo* la șobolani. Totuși, aceste manifestări de genotoxicitate sunt inerente în raport cu activitatea farmacologică a compusului (inhibă depolimerizarea tubulinei) și au fost observate la medicamente care prezintă aceeași activitate farmacologică.

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

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

La șobolani, cabazitaxelul și metaboliții săi au fost excretați în laptele matern în cantitate de până la 1,5% din doza administrată pe 24 ore.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 80
Etanol anhidru
Acid citric

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru prepararea și administrarea soluției perfuzabile.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

30 luni

După prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 4 săptămâni la temperaturi cuprinse între 2 și 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 și 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, procesul de diluție trebuie să aibă loc în condiții controlate și aseptice.

După diluarea în flaconul de perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată în recipiente pentru perfuzii fără PVC timp de 14 zile la o temperatură cuprinsă între 2 și 8 °C și timp de 48 de ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 și 8 °C, cu excepția cazului în care diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții speciale de păstrare a medicamentului după deschidere și diluare, vezi capitolul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă (tip I) cu dop din cauciuc halobutlic, sigiliu din aluminiu și capac de plastic cu clapetă, care conține 3 ml de concentrat. Un ambalaj conține un flacon de concentrat.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Cabazitaxel trebuie preparat și administrat numai de personalul medical instruit în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele care fac parte din personalul medical nu trebuie să manipuleze medicamentul.

Similar altor medicamente antineoplazice, manipularea și prepararea soluțiilor de cabazitaxel trebuie efectuată cu precauție, luând în considerare utilizarea unor dispozitive de izolare, echipamentul personal de protecție (de exemplu mănuși) și procedurile de preparare. Dacă, cabazitaxel, în timpul oricărei etape a manipulării sale ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

Diluarea pentru perfuzie

NU utilizați alte medicamente pe bază de cabazitaxel, constând din 2 flacoane (concentrat și solvent), cu Cabazitaxel G.L. Pharma 20 mg/ml concentrat pentru soluție pentru perfuzie, care conține doar 1 flacon cu 3 ml (60 mg/3 ml).

Cabazitaxel G.L. Pharma 20 mg/ml concentrat pentru soluție pentru perfuzie NU necesită diluare prealabilă cu un solvent și este gata de a fi adăugat la soluția de perfuzie.

Pasul 1

Dacă flacoanele sunt păstrate la frigider, lăsați numărul necesar de flacoane de Cabazitaxel concentrat pentru soluție pentru perfuzie să stea la 20-25 °C timp de 5 minute înainte de utilizare.

Pot fi necesare mai multe flacoane de Cabazitaxel 20 mg/ml concentrat pentru soluție pentru perfuzie pentru a obține doza necesară pentru pacient. Prelevați aseptice cantitatea necesară de cabazitaxel concentrat pentru soluție pentru perfuzie folosind o seringă calibrată prevăzută cu un ac de 21G.

Fiecare ml de medicament conține 20 mg cabazitaxel.

Pasul 2

Volumul necesar de cabazitaxel concentrat pentru soluție perfuzabilă (**20mg/ml** cabazitaxel) se injectează într-un recipient steril, care nu este fabricat din PVC și care conține fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Concentrația soluției pentru perfuzie trebuie să fie cuprinsă între 0,10 mg/ml și 0,26 mg/ml.

Pasul 3

Scoateți seringă și amestecați manual conținutul pungii de perfuzie sau al flaconului folosind o mișcare de rotație.

Pasul 4

Similar tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, soluția perfuzabilă rezultată trebuie inspectată vizual înainte de administrare. Dacă soluția perfuzabilă este suprasaturată, poate cristaliza în timp. În acest caz, soluția nu trebuie utilizată și trebuie aruncată.

Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Totuși, în timpul utilizării perioadele de păstrare pot fi mai mari în condițiile specifice menționate la pct 6.3.

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

A nu se utiliza recipiente din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru prepararea și administrarea Cabazitaxel.

Cabazitaxel nu trebuie amestecat cu alte medicamente decât cele menționate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14605/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024