

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CABAZITAXEL MSN 60 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat conține cabazitaxel 40 mg.

Fiecare flacon a 1,5 ml (volum nominal) concentrat conține cabazitaxel 60 mg.

După diluare inițială cu întreaga cantitate de solvent, fiecare ml de soluție conține cabazitaxel 10 mg.

Rețineți: Atât flaconul cu concentrat CABAZITAXEL MSN a 60 mg/1,5 ml (volum de umplere: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml), cât și flaconul cu solvent (volum de umplere: 5,67 ml) conțin o supraumplere, pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării. Această supraumplere permite ca, după diluarea cu **ÎNTREGUL** conținut al flaconului cu solvent furnizat, să fie obținută o soluție cu un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Polisorbat 80 (E 433) 1,56 g în fiecare flacon de concentrat a 60 mg, echivalent cu 1,04 g/ml (vezi pct. 4.4).

Un flacon cu solvent conține etanol 96% 573,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție vâscoasă limpede, incoloră până la galben pal, fără particule vizibile.

Solventul este o soluție incoloră limpede, practic fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CABAZITAXEL MSN 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

Utilizarea CABAZITAXEL MSN 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 conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului CABAZITAXEL MSN, 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 (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 de CABAZITAXEL MSN 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 prednisolon 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 – Modificările 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 se reduce doza 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 MSN. 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 AST $> 1,5 \times \text{LSVN}$), 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.

Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă (valorile bilirubinei totale $\geq 1,5 \times \text{LSVN}$) (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 $\text{Cl}_{\text{CR}} < 15 \text{ ml/minut și } 1,73 \text{ m}^2$), 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 pacienții 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 MSN 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 MSN este pentru administrare intravenoasă.

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbate 80 sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm³.
- Insuficiență hepatică moderată și 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 MSN (vezi pct. 4.3).

Supresia măduvei osoase hematogene

Poate apărea supresia măduvei osoase hematogene, 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 în ciuda tratamentului 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, febra, 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/m² la 20 mg/m² 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 tratamentul 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 aceasta survine.

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, 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 MSN este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și 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 573 mg alcool (etanol) în fiecare flacon cu solvent. Cantitatea prezentă într-o doză din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 11 ml bere sau 5 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte notabile. Cu toate acestea, trebuie luate precauții speciale în grupurile cu risc crescut, cum ar fi pacienții cu boli hepatice, epilepsie și pacienții cu antecedente de alcoolism.

Polisorbat 80 (E 433)

Acest medicament conține 1,56 g de polisorbat 80 în fiecare flacon de concentrat de 60 mg, echivalent cu 1,04 g/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Polisorbații pot avea efecte cardiovasculare (hipotensiune arterială/deprimare cardiacă). Pentru a minimiza riscul de efecte cardiovasculare, se va lua în considerare scăderea ratei de perfuzie.

Trebuie luat în considerare potențialul polisorbatului de prelungire a intervalului QT și torsadă a vârfulor în cazul utilizării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT/QTc sau la pacienții cu sindrom congenital de interval QT/QTc prelungit.

Măsuri contraceptive

Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încetarea tratamentului cu cabazitaxel (vezi pct. 4.6).

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

Administarea 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

Măsuri contraceptive

Din cauza riscului genotoxic al cabazitaxelului (vezi pct. 5.3), bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 4 luni după încetarea tratamentului cu cabazitaxel.

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 este indicat pentru utilizare la femei.

Alăptarea

Datele de farmacocinetică disponibile la animal au evidențiat excreția cabazitaxelului și a metabolizilor săi în lapte (vezi pct. 5.3).

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 printr-un mecanism aneugen și de efectul câtorva compuși din această clasă asupra fertilității în studiile la animal, efectul asupra fertilității masculine nu poate fi exclus la om.

Bărbaților tratați cu cabazitaxel li se recomandă să solicite sfat medical 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 sau 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 administrării cabazitaxel în asociere cu prednison sau prednisolon a fost evaluată în cadrul a trei studii clinice controlate, deschise, randomizate (TROPIC, PROSELICA și CARD) la 1092 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care au fost tratați cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m² o dată la trei săptămâni. Pacienții au fost tratați cu cabazitaxel o perioadă cu durata mediană de 6 până la 7 cicluri.

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

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele de severitate) au fost anemie (99,0%), leucopenie (93%), neutropenie (87,9%), trombocitopenie (41,1%), diaree (42,1%), fatigabilitate (25,0%) și astenie (15,4%). Cele mai frecvente (care au apărut la $\geq 5\%$ din pacienți) reacții adverse de grad ≥ 3 în grupul tratat cu cabazitaxel au fost neutropenie (73,1,7%), leucopenie (59,5%), anemie (12,0%), neutropenie febrilă (8,0%) și diaree (4,7%).

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a avut loc cu frecvențe similare în cadrul celor 3 studii (18,3% în TROPIC, 19,5% în PROSELICA și 19,8 în CARD) la pacienții tratați cu cabazitaxel.

Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu cabazitaxel au fost hematuria, fatigabilitatea 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 prednisolon în analiza grupată (n=1092)

Sistem de organe	Reacție adversă	Toate gradele n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Infecții și infestări	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 ale tractului urinar		103 (1,2)		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 hematologice și limfatice	Neutropenie ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemie ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenie ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenie	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenie febrilă		87 (8,0)		87 (8,0)
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate			7 (0,6)	0
Tulburări metabolice	Scădere a apetitului	192 (17,6)			11 (1,0)
	Deshidratare		27 (2,5)		11 (1,0)

și de nutriție	Hiperglicemie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipokalemie			8 (0,7)	2 (0,2)
Tulburări psihice	Insomnie		45 (4,1)		0
	Anxietate		13 (1,2)		0
	Stare confuzională		12 (1,1)		2 (0,2)
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie		64 (5,9)		0
	Tulburare a gustului		56 (5,1)		0
	Neuropatie periferică		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatie senzitivă periferică		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
	Cefalee		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargie		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Sciatică			9 (0,8)	1 (<0,1)
Tulburări oculare	Conjunctivită		11 (1,0)		0
	Hipersecreție lacrimală		22 (2,0)		0
Tulburări acustice și vestibulare	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 arterială ortostatică			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Bufeuri		23 (2,1,)		1 (<0,1)
	Eritem facial tranzitoriu			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) (1,5)
	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)
	Vărsături	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)
	Gură uscată		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)	
	Colită*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforație gastro-intestinală			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Hemoragie gastro-intestinală			2 (0,2)	1 (<0,1)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie		80 (7,3)		0
	Xerodermie		23 (2,1)		0
	Eritem			8 (0,7)	0
	Afecțiune a unghiilor		18 (1,6)		0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Durere la nivelul 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 (0,2)
	Dureri în flanc		17 (1,6)		5 (0,5)
Tulburări renale și ale căilor 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)
	Polachiurie		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 ureterală			8 (0,7)	6 (0,5)
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Dureri pelvine		20 (1,8)		5 (0,5)
	Fatigabilitate	333 (30,5)			42 (,8)
	Astenie	227 (20,8)			32 (2,9)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edeme periferice		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamație la nivelul mucoaselor		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Durere		36 (3,3)		7 (0,6)
	Durere toracică		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edeme			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Frisoane		12 (1,1)		0
	Stare generală de rău		21 (1,9)		0
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		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 dependent de administrarea de G-CSF de la 44,7% la 76,7%, cu cea mai mică incidență înregistrându-se când a fost utilizată profilaxia cu G-CSF. În mod similar, incidența neutropeniei febrile de grad ≥ 3 a variat între 3,2% și 8,6%.

Complicațiile neutropenice (incluzând neutropenia febrilă, infecția neutropenică/sepsis și colita neutropenică), cu consecințe letale în unele cazuri, au fost înregistrate la 0,4% dintre pacienți când li s-a administrat profilaxie cu G-CSF pimară și la 12,8% dintre ceilalți pacienți.

Tulburări cardiace și aritmii

În analiza grupată, evenimentele cardiace au fost raportate 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%, dintre care mai puțin de 0,1% au fost de grad ≥ 3 . Incidența fibrilației atriale a fost de 1,3%. Evenimentele de insuficiență cardiacă au fost raportate pentru 2 pacienți (0,2%), dintre care unul cu consecințe fatale. Fibrilația ventriculară letală a fost raportată la 1 pacient (0,3%), iar stopul cardiac la 2 pacienți (0,5%). Niciunul dintre evenimente nu a fost considerat de către investigator ca fiind corelat cu medicamentul.

Hematurie

În analiza grupată, frecvența hematuriei pentru toate gradele a fost de 18,8% la 25 mg/m² (vezi pct. 5.1).

În jumătate din cazuri au fost identificate cauze greu disociabile, cum sunt progresia bolii, utilizarea mijloacelor tehnice în tratament sau diagnosticare, infecțiile sau tratamentul cu anticoagulante/AINS/acid acetilsalicilic.

Alte modificări ale testelor de laborator

În analiza datelor cumulate, incidența anemiei de grad ≥ 3 , valorilor crescute ale AST, ALT și bilirubinemiei pe baza modificărilor testelor de laborator a fost de 12,0%, 1,3%, 1,0% respectiv, 0,5%.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost observate colită (inclusiv enterocolită și enterocolită neutropenică) și gastrită. De asemenea,

au fost raportate hemoragie gastro-intestinală, perforație gastro-intestinală și ileus și (ocluzie intestinală) (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii

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

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cistita determinată de fenomenul de reactivare a efectului iradierii, inclusiv cistita hemoragică, au fost raportate mai puțin frecvent.

Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre 1092 pacienți tratați cu cabazitaxel în studiile pentru cancerul de prostată, 755 pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau peste, incluzând 238 pacienți cu vârsta peste 75 de ani.

Următoarele reacții adverse non-hematologice raportate la frecvențe cu $\geq 5\%$ mai mari la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri au fost: fatigabilitate (33,5% comparativ cu 23,7%), astenie (23,7% comparativ cu 14,2%), constipație (20,4% comparativ cu 14,2%) și dispnee (10,3 % comparativ cu 14,2%).

Incidența neutropeniei (90,9% comparativ cu 81,2 %) și a trombocitopeniei (48,8% comparativ cu 36,1 %) a fost cu 5% mai mare la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste comparativ cu pacienții mai tineri. La neutropenia de gradul ≥ 3 și neutropenia febrilă s-au înregistrat cele mai mari diferențe de incidență dintre ambele grupe de vârstă (respectiv cu 14% și 4% mai mari la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste comparativ cu pacienții cu o vârstă < 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 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

Grupe farmacoterapeutice: 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 non-responsivi 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 SA sau reducerea cu $\geq 50\%$ în utilizarea analgezicelor față de valoarea medie inițială a SA, fără o creștere concomitentă a durerii).

Un total de 755 pacienți au fost randomizați să fie tratați fie cu cabazitaxel 25 mg/m^2 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/m^2 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 $<1,5 \times \text{LSVN}$.

Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni sau pacienți cu aritmii cardiace necontrolate, angina pectorală și / sau hipertensiune nu au fost incluși în studiu.

Factorii demografici, incluzând vârsta, rasa și statusul de performanță ECOG (0 - 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).

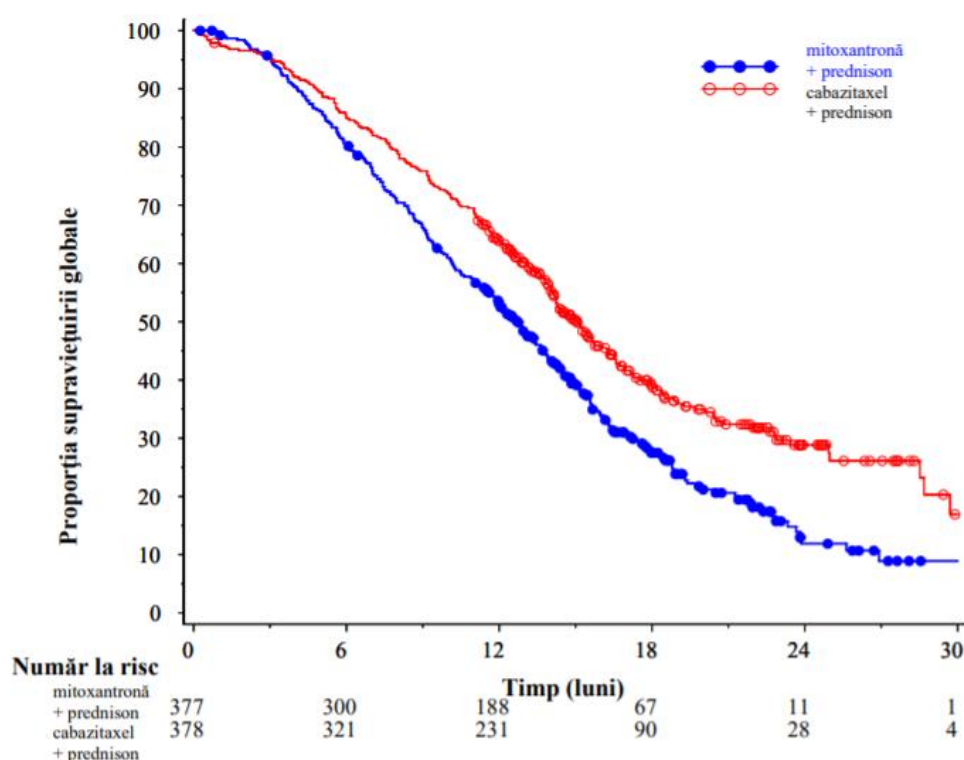
La un subgrup de 59 de pacienți s-a administrat anterior o doză cumulativă de docetaxel $<225 \text{ mg} / \text{m}^2$ (29 de pacienți în brațul cu cabazitaxel, 30 de pacienți în brațul cu mitoxantronă). Nu a existat nicio diferență semnificativă în supraviețuirea globală la acest grup de pacienți (RR (Î 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 (luni) (Î 95%)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Risc relativ (RR) ¹ (Î 95%)		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 Kaplan Meier privind supraviețuirea globală (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% (ÎI 95%: 9,6-19,3) la pacienții din brațul tratat cu CABAZITAXEL MSN comparativ cu 4,4% (ÎI 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 (ÎI 95%: 5,1-7,3) la pacienții din brațul tratat cu cabazitaxel, comparativ cu 3,1 luni (ÎI 95%: 2,2-4,4) în brațul tratat cu mitoxantronă, RR 0,75 luni (ÎI 95% 0,63-0,90), $p=0,0010$. Răspunsul PSA a fost de 39,2% la pacienții din brațul tratat cu cabazitaxel (ÎI 95%: 33,9-44,5) comparativ cu 17,8% la pacienții din brațul tratat cu mitoxantronă (ÎI 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) (ÎI 95%)	13,4 (între 12,19 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 25 la 20 mg/m ² : 128 (21.5%)
	De la 20 la 15 mg/m ² : 58 (10.0%)	De la 20 la 15 mg/m ² : 19 (3.2%)
	De la 15 la 12 mg/m ² : 9 (1.6%)	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
Dorsalgie	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 AR - agent vizat (abirateron sau enzalutamidă, cu progresia bolii în decurs 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 țintiți RA (abirateronă 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 (rPFS) așa cum este definită de Grupul de lucru 2 pentru cancerul de prostată (PCWG2) a fost obiectivul principal. Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresie, răspunsul PSA și răspunsul tumoral.

Demografia și caracteristicile bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. La momentul inițial, vârsta medie globală a fost de 70 de ani, 95% dintre pacienți au avut un ECOG PS de 0 la 1 și scorul

Gleason median a fost 8. Șaizeci și unu la sută (61%) dintre pacienți au primit anterior tratament cu un agent vizat AR după tratamentul anterior cu docetaxel.

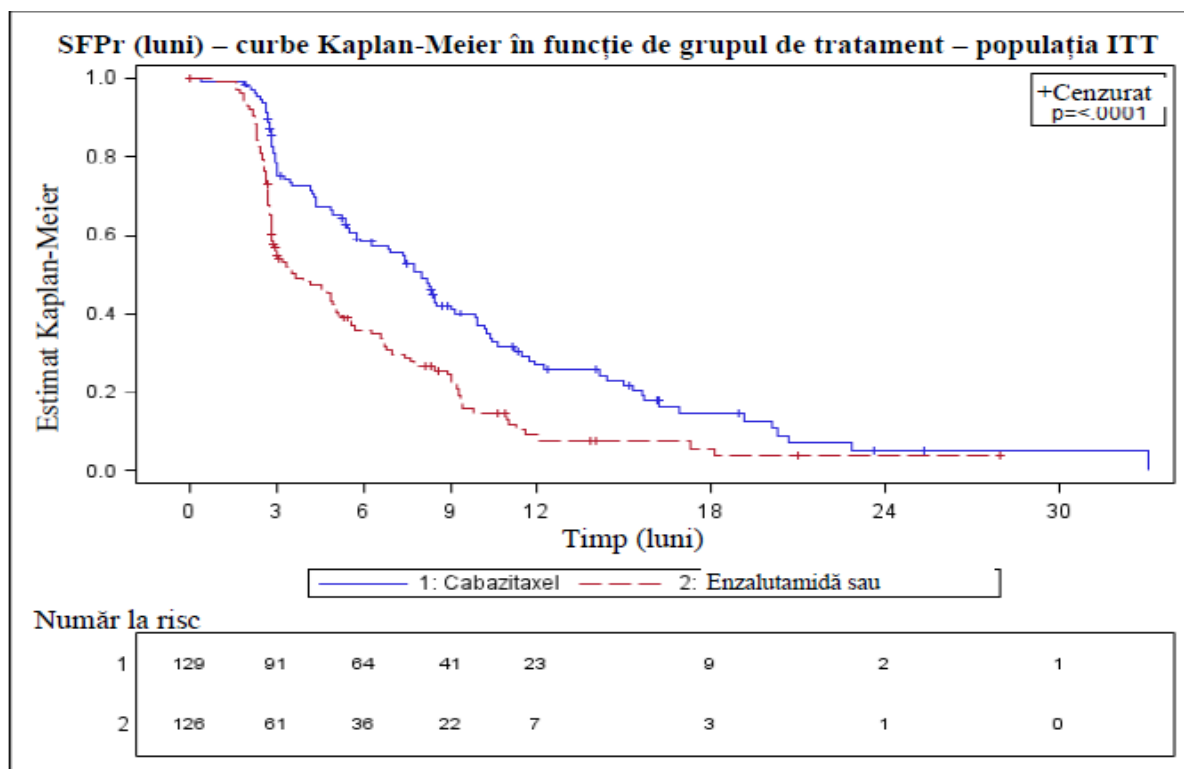
Studiul și-a atins obiectivul principal: rPFS a fost semnificativ mai lungă cu cabazitaxel comparativ cu agentul țintit AR (8,0 luni față de 3,7, respectiv), cu o reducere cu 46% a riscului de progresie radiografică comparativ cu agentul țintit AR (vezi tabelul 6 și figura 2).

Tabelul 6 – Eficacitatea cabazitaxelului în studiul CARD în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (analiza intenție de tratare) – supraviețuire fără progresie radiografică

	(rPFS)	
	Cabazitaxel + prednison/prednisolor + G-CSF n=129	AR- agent vizat: Abirateronă + prednison/prednisolor sau Enzalutamidă n=26
Numărul de evenimente la data limită (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
rPFS median (luni) (95% ÎI)	8,0 (5,7 la 9,2)	3,7 (2,8 la 5,1)
Risc relativ (RR) (95% ÎI)	0,54 (0,40 la 0,73)	
Valoarea p ¹	<0,0001	

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

Figura 2: Obiectivul primar: graficul Kaplan-Meier al PFS radiografic (Populația ITT)



Bifele indică date cenzurate

Analizele de subgrup planificate pentru rPFS bazate pe factorii de stratificare la randomizare au condus la un risc relativ de 0,61 (95% ÎÎ: 0,39 la 0,96) la pacienții cărora li s-a administrat un agent anterior țintit pentru AR înainte de docetaxel și un raport de risc de 0,48 (95% ÎÎ: 0,32 până la 0,70) la pacienții cărora li s-a administrat anterior un agent vizat AR după docetaxel.

Cabazitaxel a fost statistic superior față de comparatorii țintiți AR pentru fiecare dintre obiectivele secundare cheie protejate cu alfa, inclusiv supraviețuirea globală (13,6 luni pentru brațul cabazitaxel față de 11,0 luni pentru brațul cu agent vizat AR, RR 0,64, ÎÎ 95%: 0,46 până la 0,89; $p=0,008$), supraviețuire fără progresie (4,4 luni pentru brațul cabazitaxel față de 2,7 luni pentru brațul cu agent vizat AR, RR 0,52; ÎÎ 95%: 0,40 până la 0,68), răspuns PSA confirmat (36,3% pentru brațul cabazitaxel față de 14,3% pentru brațul cu agent țintit AR, $p=0,0003$) și cel mai bun răspuns tumoral (36,5% pentru brațul cabazitaxel față de 11,5% pentru brațul cu agent vizat AR, $p=0,004$).

Profilul de siguranță al cabazitaxelului 25 mg/m² observat în studiul CARD a fost în general în concordanță cu cel observat în studiile TROPIC și PROSELICA (vezi pct. 4.8). Incidența evenimentelor adverse de grad ≥ 3 a fost de 53,2% în brațul cabazitaxel față de 46,0% în brațul cu agent AR vizat. Incidența evenimentelor adverse grave de grad ≥ 3 a fost de 31,7% în brațul cabazitaxel față de 37,1% în brațul cu agent AR vizat. Incidența pacienților care au întrerupt definitiv tratamentul din studiu din cauza evenimentelor adverse a fost de 19,8% în brațul cu cabazitaxel față de 8,1% în brațul cu agent AR vizat. 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 vizat.

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 x 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 glucuronconjugat) 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

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 cabazitaxel 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 cabazitaxel este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și 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/minut) și 59

pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei cuprins în intervalul 50 - 80 ml/minut) 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 câine 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 șobolan 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 clinice cu cabazitaxel privind carcinogenitatea.

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 șobolan. Aceste manifestări de genotoxicitate (printr-un mecanism aneugen) 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 șobolan 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 câine. 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 șobolan.

La șobolan, 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 MSN 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

Concentrat

Polisorbat 80 cu urme de acid citric până la pH 3,5 (în soluție apoasă 5%)

Solvent

Etanol 96%

Apă pentru preparate injectabile

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

Flacoanele nedeschise:

Concentrat: 3 ani

Solvent: 3 ani

După diluarea inițială a concentratului cu solventul

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru o oră la temperatura camerei (15°C-30°C). Din punct de vedere microbiologic, amestecul concentrat-solvent trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare finală în punga/flaconul de perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 8 ore, la temperatura camerei (incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de o oră) și pentru 48 ore în condițiile păstrării la frigider (incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de o oră).

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după deschidere și după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține un flacon cu concentrat și un flacon cu solvent:

- Concentrat: 1,5 ml concentrat în flacon din sticlă transparentă (tip I), cu capacitatea de 15 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic gri, sigilate cu capsă detașabilă din aluminiu și capac din plastic incolor.
- Solvent: 4,5 ml solvent în flacon din sticlă transparentă (tip I) cu capacitatea de 15 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic gri, sigilate cu capsă detașabilă din aluminiu și capac din plastic incolor.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

CABAZITAXEL MSN trebuie preparat și administrat numai de personal 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 MSN trebuie efectuată cu precauție, luând în considerare utilizarea de dispozitive de izolare, echipament personal de protecție (de exemplu mănuși) și proceduri de preparare. Dacă CABAZITAXEL MSN , în timpul oricărei etape a manipulării sale, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

Se diluează întotdeauna concentratul pentru soluție perfuzabilă cu **tot** solventul furnizat, înainte de introducerea în soluția pentru perfuzie.

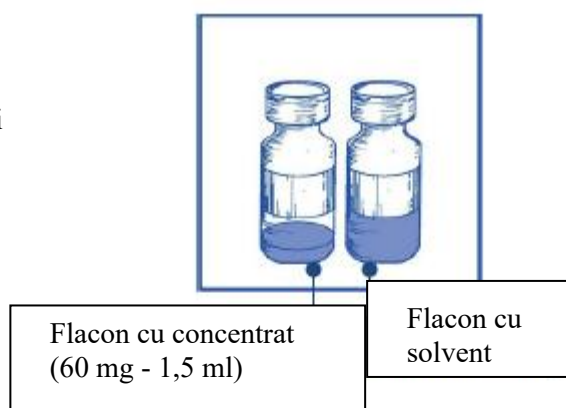
Înainte de amestecare și diluare, citiți cu atenție și **ÎN ÎNTREGIME** acest punct. Înainte de administrare, CABAZITAXEL MSN necesită **DOUĂ** diluări. Respectați instrucțiunile de preparare furnizate mai jos.

Următorul proces de diluare în doi pași trebuie efectuat printr-o procedură aseptică pentru prepararea soluției pentru perfuzie.

Pasul 1: Diluarea inițială a concentratului pentru soluție perfuzabilă cu solventul furnizat

Pasul 1.1

Se inspectează vizual flaconul cu concentrat și flaconul cu solvent furnizat. Soluția de concentrat și solventul trebuie să fie limpezi, lipsite de particule.



Pasul 1.2

Cu ajutorul unei seringi prevăzută cu ac, se extrage în mod aseptice **tot** solventul furnizat, răsturnând parțial flaconul

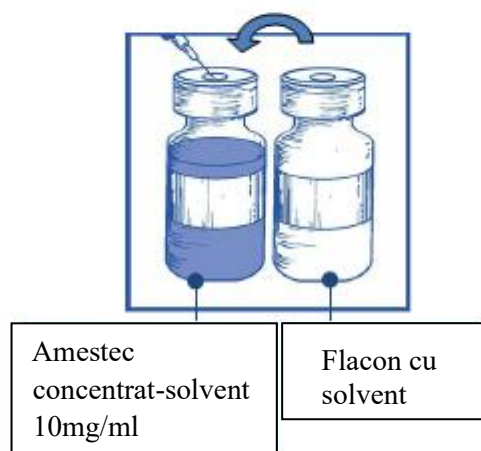


Pasul 1.3

Se injectează **tot** conținutul în flaconul cu concentrat corespunzător.

Pentru a limita pe cât posibil formarea de spumă atunci când se injectează solventul, se direcționează acul spre peretele interior al flaconului cu concentrat și se injectează lent.

După reconstituire, soluția rezultată are un conținut de cabazitaxel de 20 mg/ml.



Pasul 1.4

Se scoate seringa și acul și se omogenizează manual amestecul, prin mișcări ușoare și repetate de răsturnare, până la obținerea unei soluții limpezi și omogene. Poate dura aproximativ 45 secunde



Amestec concentrat-solvent 10mg/ml

Pasul 1.5

Se lasă această soluție în repaus timp de aproximativ 5 minute și apoi se verifică dacă soluția este omogenă și limpede, lipsită de particule.

Este normal ca spuma să persiste după această perioadă de timp.



Amestec concentrat-solvent 10mg/ml

Amestecul concentrat-solvent rezultat are un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml (volum extractibil cel puțin 6 ml). A doua diluare trebuie efectuată imediat (în decurs de 1 oră), așa cum se detaliază la pasul 2.

Pentru administrarea dozei prescrise, pot fi necesare mai mult de un flacon cu amestec concentrat-solvent.

Pasul 2: A doua diluare (finală) pentru perfuzie

Pasul 2.1

Se extrage în mod aseptice cantitatea necesară de amestec concentrat-solvent (10 mg/ml de cabazitaxel), cu o seringă gradată, prevăzută cu un ac. De exemplu o doză de 45 mg CABAZITAXEL MSN necesită 4,5 ml de amestec concentrat-solvent, preparat conform indicațiilor de la pasul 1.

Deoarece spuma poate persista pe peretele flaconului care conține această soluție, după prepararea conform indicațiilor descrise la pasul 1, este preferabil ca acul seringii să se plaseze în mijloc atunci când extrage se extrage soluția.



Amestec concentrat-solvent 10mg/ml

Pasul 2.2

Se injectează într-un recipient pentru perfuzie care nu este fabricat cu PVC, care conține fie soluție de glucoză 5%, fie soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Concentrația soluției perfuzabile trebuie să fie cuprinsă între 0,10 mg/ml și 0,26 mg/ml.



Cantitate necesară de
amestec concentrat -
solvent

Soluție de glucoză 5%
sau soluție perfuzabilă
de clorură de sodiu 9
mg / ml (0,9%)

Pasul 2.3

Se scoate seringă și se amestecă manual
conținutul pungii sau flaconului de perfuzie,
prin mișcări de rotație.



Pasul 2.4

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



Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Cu
toate acestea, 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.

Nu trebuie utilizate recipiente pentru perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan pentru
prepararea și administrarea CABAZITAXEL MSN .

CABAZITAXEL MSN nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament, cu excepția celor menționate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park,

Paola PLA 3000
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16764/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2022

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2026.