

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml concentrat conține cabazitaxel 20 mg.

Fiecare flacon a 3 ml concentrat conține cabazitaxel 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Medicamentul finit conține etanol anhidru 395 mg/ml, astfel încât fiecare flacon a 3 ml conține etanol anhidru 1185 mg.

Fiecare 1 ml conține polisorbat 80, 540 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cabazitaxel Fresenius Kabi, în asociere cu prednison sau prednisolon, este indicat 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 Fresenius Kabi 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, precum hipotensiunea arterială și bronhospasmul (vezi pct. 4.4).

Premedicație

Premedicația recomandată conform schemei de tratament trebuie administrată cu cel puțin 30 de minute înaintea fiecărei administrări a 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).

Este recomandată profilaxia cu antiemetice, care poate fi administrată pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.

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

Doze

Doza recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m² administrată sub forma unei perfuzii intravenoase timp de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe toată durata tratamentului.

Ajustarea dozelor

Modificările dozei trebuie efectuate dacă pacientul prezintă următoarele reacții adverse [gradele se referă la Criteriile Comune privind terminologia reacțiilor adverse (CCTRA 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) chiar și cu tratament adecvat, incluzând G-CSF (factor de stimulare a coloniilor de granulocite)	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 rezoluție 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 chiar și cu tratament adecvat, incluzând înlocuirea pierderilor de apă și electroliți	Amânarea tratamentului până la ameliorare sau rezoluție, 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 adverse 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 mai mici de 20 mg/m² sunt limitate.

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).

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 până la $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valoarea aspartat aminotransferazei (AST) $> 1,5$ x LSVN), doza de cabazitaxel trebuie scăzută 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 $> 1,5$ până la $\leq 3,0$ 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. Cabazitaxel 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

Cabazitaxel 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 al creatininei $CL_{CR} < 15$ ml/min și $1,73$ m²), 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 administrării cabazitaxel la pacienți vârstnici (vezi, de asemenea, pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Copii și adolescenți

Cabazitaxel nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

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

Mod de administrare

Cabazitaxel Fresenius Kabi este destinat administrării intravenoase.

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

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

Cabazitaxel Fresenius Kabi 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 polisorbitat 80 sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Număr de neutrofile mai mic de $1500/\text{mm}^3$.
- Insuficiență hepatică severă (valori ale bilirubinei totale $> 3 \times$ 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 adverse severe și pot include erupție cutanată tranzitorie generalizată/eritem generalizat, hipotensiune arterială și bronhospasm. Reacțiile de hipersensibilitate severe 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 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 avută în vedere 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 administrarea de 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 chiar și sub tratament 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 mod special ale potasiului. Amânarea tratamentului sau scăderea dozei poate fi necesară în cazul diareei de grad ≥ 3 (vezi pct. 4.2). Dacă pacienții prezintă greață sau vărsături, 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). Se recomandă prudență în tratarea pacienților cu cel mai mare risc de apariție a complicațiilor gastro-intestinale: pacienți cu neutropenie, vârstnici, care utilizează concomitent AINS, tratament antiagregant plachetar sau medicamente anticoagulante și pacienții cu antecedente personale de radioterapie pelvină sau de boli gastrointestinale, cum sunt ulcerații 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 prezența sau agravarea neuropatiei înaintea fiecărei administrări a tratamentului. Tratamentul trebuie amânat până la ameliorarea simptomelor. Doza de cabazitaxel trebuie redusă de la $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ la $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ în cazul neuropatiei periferice de grad >2 persistente (vezi pct. 4.2).

Anemie

A fost observată apariția anemiei la pacienții tratați cu cabazitaxel (vezi pct. 4.8). Trebuie verificate valorile hemoglobinei și hematocritului înaintea 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 $10 \text{ g}/\text{dl}$ și trebuie luate măsuri adecvate în funcție de starea clinică.

Risc de insuficiență renală

Tulburările renale au fost raportate în asocieră 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.

Trebuie asigurată hidratarea adecvată 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 numărătoare de elemente figurate și ori de câte ori pacientul raportează o modificare a debitului urinar. Tratamentul cu cabazitaxel trebuie întrerupt în cazul oricărei scăderi a funcției renale până la insuficiență renală de grad ≥ 3 conform CCTRA 4.0.

Tulburări respiratorii

Au fost raportate cazuri de 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 tratamentului cu cabazitaxel până la stabilirea diagnosticului. Aplicarea precoce a măsurilor de îngrijire 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 de a prezenta anumite reacții adverse, care includ neutropenie și neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Tratamentul cu Cabazitaxel Fresenius Kabi este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (valori ale bilirubinei totale $> 3 \times$ LSVN) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

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

Interacțiuni

Administrarea concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece aceștia pot crește concentrațiile plasmatice de cabazitaxel (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 concomitent 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 395 mg alcool etilic (etanol) în 1 ml concentrat, echivalent cu 39,5% masă/volum. Cantitatea din 2,25 ml dintr-o doză este echivalentă cu 23 ml de bere sau cu 9 ml de vin.

O doză de 45 mg din acest medicament administrată la un adult cu greutatea corporală de 70 kg ar produce o expunere la etanol de 12,7 mg/kg, ceea ce poate determina o creștere a concentrației de alcool în sânge (BAC) de aproximativ 2,12 mg/100 ml.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri speciale de precauție la grupele de pacienți cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice, epilepsie sau pacienții cu antecedente personale de etilism.

Polisorbat 80

Acest medicament conține polisorbat 80, 540 mg. Există riscul de prelungire a intervalului QT și de torsadă a vârfurilor în cazul administrării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT/QTc sau pentru pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital.

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 arătat că cabazitaxel este metabolizat în principal prin CYP3A (80% până la 90%) (vezi pct. 5.2).

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea repetată de ketoconazol (400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A, a dus la o scădere de 20% a clearance-ului cabazitaxel, corespunzătoare unei creșteri cu 25% a ASC. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, voriconazol), deoarece poate apărea o creștere a concentrației plasmatice a cabazitaxel (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

Inductori ai CYP3A

Administrarea repetată de rifampicină (600 mg o dată pe zi), un inductor puternic al CYP3A, a determinat creșterea clearance-ului cabazitaxel cu 21%, corespunzător unei scăderi cu 17% a ASC. Prin urmare, administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital) trebuie evitată, deoarece poate avea loc o scădere a concentrațiilor plasmatice ale cabazitaxel (vezi pct. 4.2 și 4.4). În plus, pacienții ar trebui să evite administrarea de preparate care conțin sunătoare.

OATP1B1

De asemenea, pentru cabazitaxel s-a demonstrat că inhibă *in vitro* proteinele transportoare ale polipeptidelor transportoare de anioni organici OATP1B1. Riscul de interacțiune cu substraturile OATP1B1 (de exemplu, statine, valsartan, repaglinidă) este posibil, în special pe durata perfuziei intravenoase (1 oră) și până la 20 de minute după terminarea perfuziei. Înainte de administrarea substraturilor 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 cu germeni vii sau vii atenuați la pacienții cu imunitatea compromisă din cauza medicamentelor chimioterapice poate determina infecții grave sau letale. Vaccinarea cu un vaccin cu germeni vii atenuați trebuie evitată la pacienții care primesc cabazitaxel. Pot fi administrate 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 privind administrarea de cabazitaxel la femeile gravide. Studiile efectuate pe animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze materno-toxice (vezi punctul 5.3) și traversarea barierei placentei de către cabazitaxel (vezi punctul 5.3). În cazul femeilor gravide expuse, similar altor medicamente citotoxice, cabazitaxel poate avea efecte nocive la făt. Tratamentul cu cabazitaxel nu este recomandat la femei.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că administrarea cabazitaxel a afectat sistemul reproducător la masculii de șobolan și câine, fără niciun efect funcțional asupra fertilității (vezi punctul 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 animale, efectul asupra fertilității masculine nu poate fi exclus la om.

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

Cabazitaxel are o influență moderată asupra capacității 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 asocieră cu prednison sau prednisolon a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate, deschise, controlate (TROPIC, PROSELICA și CARD), la un total de 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 3 săptămâni. Pacienții au fost tratați cu un număr median de 6 până la 7 cicluri de cabazitaxel. Incidențele din analiza cumulată a acestor 3 studii sunt prezentate mai jos și în lista sub formă de tabel.

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

Înteruperea 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 tratați cu cabazitaxel. Cele mai frecvente reacții adverse ($> 1,0\%$) care au determinat întreruperea tratamentului cu cabazitaxel au fost hematuria, fatigabilitatea și neutropenia.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în tabelul 2 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență. 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 bazează pe 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 asocieră cu prednison sau prednisolon provenite din analiza datelor cumulate (n=1092)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
	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 și infestări	Infecții ale tractului 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 hematologice și limfatic	Neutropenie ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anaemie ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenie ^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 metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	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 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
	Tulburări ale 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 arterială		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	Dispnee		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tuse		79 (7,2)		0

respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofangiană		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolie pulmonară		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)
	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 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
	Afectare a unghiilor		18 (1,6)		0
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Lombalgie	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralгии		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)
	Polakiurie		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 aparaturii genitale și sânelui	Dureri pelviene		20 (1,8)		5 (0,5)
	Fatigabilitate	333 (30,5)			42 (3,8)
	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
	Valori crescute ale 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 între 44,7% și 76,7%, cu cea mai mică incidență raportată atunci când s-a efectuat profilaxie cu G-CSF. În mod similar, incidența neutropeniei febrile de grad ≥ 3 a variat între 3,2% și 8,6%.

Complicațiile neutropenice (care includ neutropenia febrilă, infecțiile neutropenice/sepsis și colita neutropenică), care în unele cazuri au avut evoluție letală, 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 celelalte situații.

Tulburări cardiace și aritmii

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

Hematurie

În analiza datelor cumulate, frecvența hematuriei de toate gradele a fost 18,8% pentru doza de 25 mg/m² (vezi pct. 5.1). În aproximativ jumătate din cazuri, au fost identificate cauze multiple și greu dissociabile, atunci când au fost documentate, cum sunt progresia bolii, utilizarea mijloacelor tehnice în tratament sau diagnosticare, infecțiile sau tratamentul cu anticoagulante/AINS/acid acetilsalicilic.

Alte modificări de laborator

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

Tulburări gastro-intestinale

Au fost observate colită (care include enterocolită și enterocolită neutropenică) și gastrită. De asemenea, au fost raportate hemoragie gastro-intestinală, perforație gastro-intestinală și ileus (obstrucție intestinală) (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii

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

Tulburări renale și ale căilor urinare

Reactivarea cistitei radice, inclusiv cistită hemoragică, au fost raportate mai puțin frecvent.

Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2

Alte grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Dintre cei 1092 pacienți tratați cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m² 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 au fost raportate la frecvențe cu $\geq 5\%$ mai mari la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri: fatigabilitate (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% față de 81,2%) și trombocitopenia (48,8% față de 36,1%) au fost, de asemenea, cu 5% mai frecvente la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare, comparativ cu pacienții mai tineri. Neutropenia și neutropenia febrilă de grad ≥ 3 au fost raportate cu cea mai mare diferență între frecvențele din cele două grupe de vârstă (respectiv cu 14% și 4% mai mari la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, comparativ cu pacienții < 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 un antidot 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 medicală 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 și alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanismul de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

Cabazitaxel a demonstrat un spectru larg al activității antitumorale împotriva tumorilor umane avansate xenotransplantate la șoareci. Cabazitaxel este activ în tumorile sensibile la docetaxel. În plus, cabazitaxel a demonstrat activitate în modelele tumorale insensibile la chimioterapia care include 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 o schemă terapeutică care conține docetaxel.

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

Obiectivele 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 un scor al 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 număr total de 755 pacienți a fost randomizat pentru a fi tratat fie cu cabazitaxel 25 mg/m² administrat pe cale intravenoasă la interval de 3 săptămâni, pentru maximum 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 maximum 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). A fost 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 pacienții cu aritmii cardiace necontrolate terapeutic, angină pectorală și/sau hipertensiune arterială.

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 6 în grupul tratat cu cabazitaxel și 4 în grupul tratat cu mitoxantronă. Numărul de pacienți care a finalizat 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 anterior 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)).

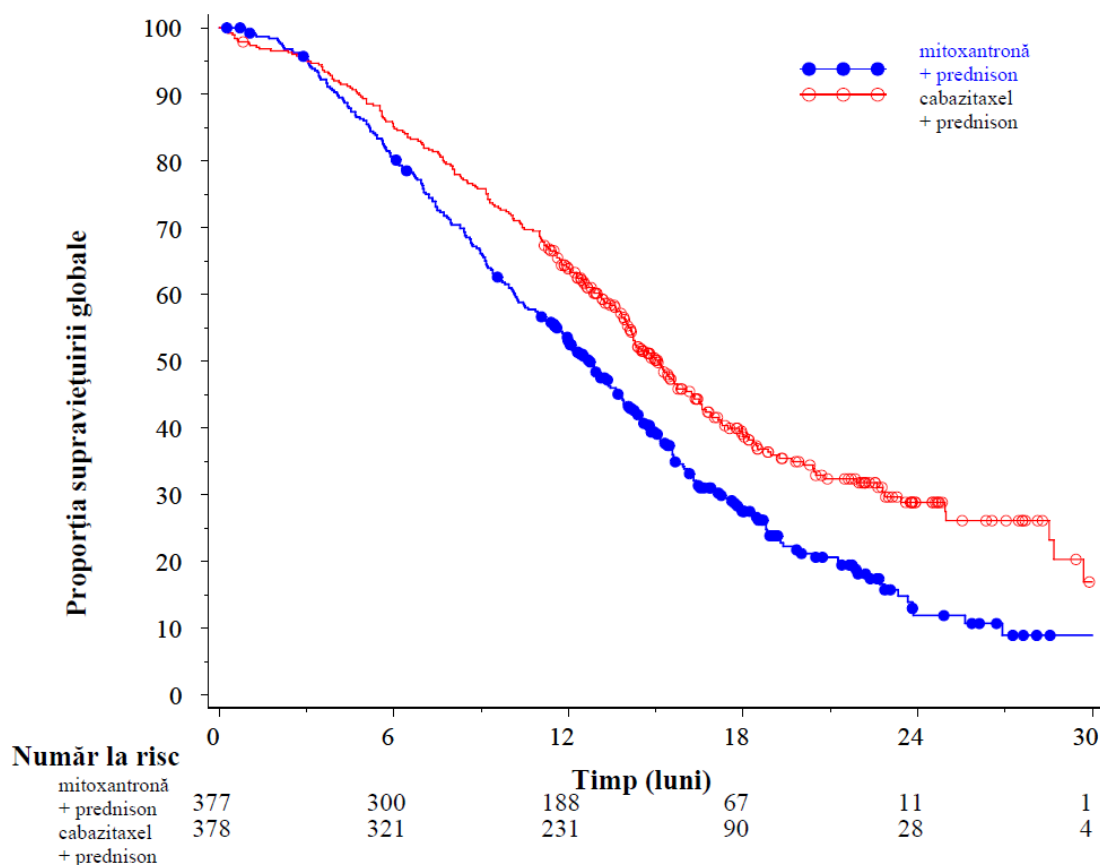
Tabelul 3 – Eficacitatea cabazitaxel în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, în cadrul studiului EFC6193

	Cabazitaxel + prednison n=378	mitoxantrone + prednison n=377
--	--	---

Supraviețuirea globală		
Numărul pacienților decedați (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Mediana supraviețuirii (luni) (95% ÎÎ)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Risc relativ (RR) ¹ (95% ÎÎ)	0,70 (0,59-0,83)	
Valoare 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 (ÎÎ 95%) 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.

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

Obiectivele secundare privind PSA au fost pozitive în brațul tratat cu cabazitaxel. A existat o progresie mediană a PSA de 6,4 luni (ÎÎ 95%: 5,1-7,3) la pacienții din brațul tratat cu cabazitaxel, comparativ cu 3,1 luni (ÎÎ 95%: 2,2-4,4) în brațul tratat cu mitoxantronă, RR 0,75 luni (ÎÎ 95% 0,63-0,90), p=0,0010. Răspunsul PSA a fost de 39,2% la pacienții din brațul tratat cu cabazitaxel (ÎÎ 95%: 33,9-44,5) comparativ cu 17,8% la pacienții din brațul tratat cu mitoxantronă (ÎÎ 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). Obiectivul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (SG).

Studiul a atins obiectivul principal, de a demonstra non-inferioritatea dozei de cabazitaxel de 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 obiective secundare de evaluare (SFP, răspunsul tumoral și răspunsul durerii la tratament, progresia tumorală și agravarea durerii, precum și cele patru subcategorii ale FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, Evaluare funcțională a tratamentului pentru cancer-Prostată)).

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) – Obiectiv 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) (95% ÎI)	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	-
LSII 98.89% unidirecțional	1,184	-
LIII 95% unidirecțional	0,922	-

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m², PRED=prednison/prednisolon
 ÎI=interval de încredere, LIII=limita inferioară a intervalului de încredere, LSII =limita superioară a intervalului de încredere

^a Riscul relativ este estimat cu ajutorul modelului de regresie Cox a Riscurilor Proporționale. 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 de 20 mg/m².

Tabelul 5 - Sumarul datelor de siguranță pentru brațul de tratament cu cabazitaxel 25 mg/m², comparativ cu 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
Dorsalgie	11,0	13,9
Neutropenie cu manifestări clinice	3,1	10,9

Infecție a tractului 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 cu manifestări clinice	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 de fază IV, deschis, controlat activ, randomizat, multinațional, prospectiv, (studiul LPS14201/CARD), 255 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (CPmRC), tratați anterior, indiferent de succesiune, cu o schemă de tratament care conține docetaxel și cu un medicament care țintește receptori androgenici (abirateronă sau enzalutamidă, cu progresia bolii în decurs de 12 luni de la inițierea tratamentului), au fost randomizați pentru administrarea fie a cabazitaxel în doză de 25 mg/m² la interval de 3 săptămâni plus prednison/prednisolon 10 mg pe zi (n=129), fie un medicament care țintește receptori androgenici (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). Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr), așa cum este definită de către *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2, grupul de lucru în cancerul de prostată). Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii, răspunsul valorilor PSA și răspunsul tumoral.

Datele demografice și caracteristicile bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. La momentul inițial, vârsta mediană globală a fost de 70 de ani, 95% dintre pacienți au avut scor ECOG PS de 0 până la 1 și un scor median Gleason de 8. Șaizeci și unu la sută (61%) dintre pacienți au avut un tratament anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici după un tratament anterior cu docetaxel.

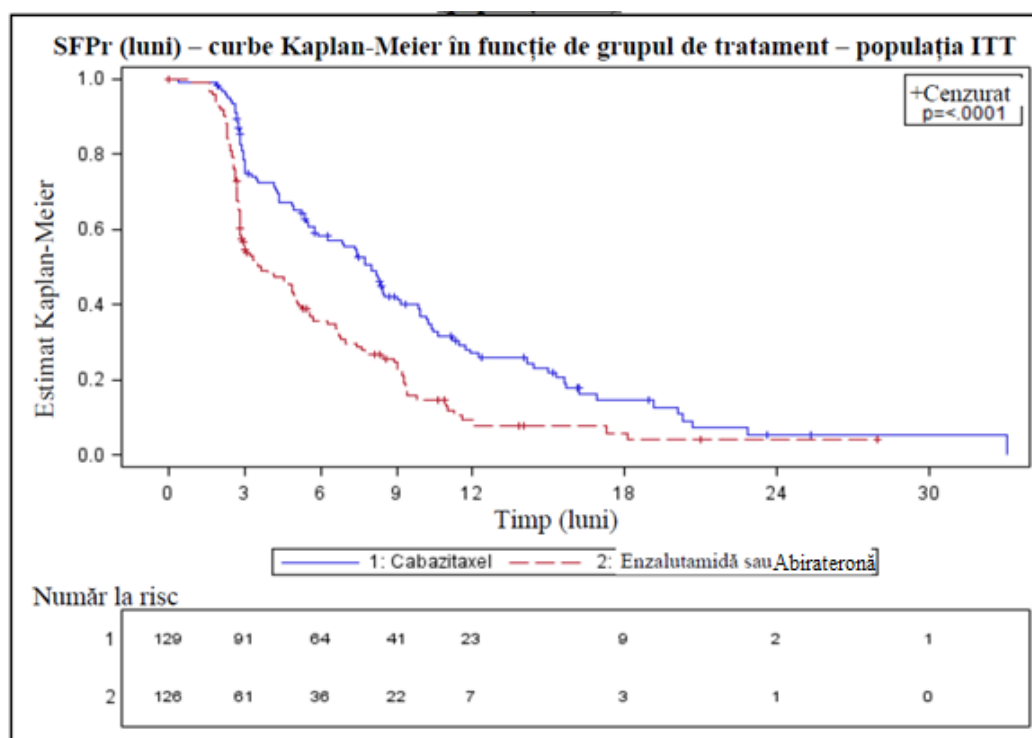
Studiul a atins obiectivul principal: SFRr a fost semnificativ prelungită pentru Cabazitaxel, comparativ cu medicamentele care țintesc receptori androgenici (respectiv 8,0 luni față de 3,7), cu o scădere de 46% a riscului de progresie radiologică, comparativ cu medicamentele care țintesc receptori androgenici (vezi tabelul 6 și figura 2).

Tabelul 6 - Eficacitatea Cabazitaxel în studiul CARD în tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (analiză în intenție de tratament) – supraviețuirea fără semne de progresie radiologică (SFPr)

	Cabazitaxel + prednison/prednisolon + G-CSF n=129	Medicament care țintește RA: Abirateronă + prednison/prednisolone sau Enzalutamidă n=126
Număr de evenimente la data limită (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
SFPr mediană (luni) (ÎI 95%)	8,0 (5,7 până la 9,2)	3,7 (2,8 până la 5,1)
Risc relativ (RR) (ÎI 95%)		0,54 (0,40 până la 0,73)
Valoare p ¹		<0,0001

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

Figura 2 – Obiectiv principal: schema Kaplan-Meier pentru SFP radiologică (populația ITT)



Semnele indică datele cenzurate.

Analizele pe subgrupe pentru SFP_r pe baza factorilor de stratificare, planificate la randomizare, au evidențiat un risc relativ de 0,61 (ÎI 95%: 0,39 până la 0,96) la pacienții tratați anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici administrat înainte de docetaxel și un risc relativ de 0,48 (ÎI 95%: 0,32 până la 0,70) la pacienții tratați anterior cu un medicament care țintește receptori androgenici administrat după docetaxel.

Cabazitaxel a fost statistic superior comparativ cu medicamentele care țintesc receptori androgenici, pentru fiecare dintre obiectivele secundare cheie, protejate alfa, inclusiv supraviețuirea globală (13,6 luni în brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 11,0 luni în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici, RR 0,64, ÎI 95%: 0,46 până la 0,89; p=0,008), supraviețuirea fără progresia bolii (4,4 luni în brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 2,7 luni în brațul cu medicament care țintește receptori androgenici, RR 0,52; ÎI 95%: 0,40 până la 0,68), răspuns confirmat al valorilor PSA (36,3% pentru brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 14,3% pentru brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici, p=0,0003) și cel mai bun răspuns tumoral (36,5% pentru brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 11,5% pentru brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici, p=0,004).

Profilul de siguranță al cabazitaxel în doză de 25 mg/m² observat în studiul CARD a fost, în ansamblu, concordant 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 cu cabazitaxel, comparativ cu 46,0% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența evenimentelor adverse grave de grad ≥ 3 a fost de 31,7% în brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 37,1% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența pacienților care au întrerupt definitiv tratamentul din cauza evenimentelor adverse a fost de 19,8% în brațul cu cabazitaxel, față de 8,1% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența pacienților care au avut un eveniment advers care a dus la deces a fost de 5,6% în brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 10,5% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici.

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 de 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 cabazitaxel în monoterapie la copii și adolescenți cu gliom pontin intrinsec difuz (GPID) recurent sau refractar și 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 durata 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 durata de o oră (t_{max}). Valoarea medie a ASC a fost de 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 de 4870 l (2640 l/m² pentru un pacient cu o SC (suprafață corporală) mediană de 1,84 m²).

In vitro, legarea cabazitaxel 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. Cabazitaxel 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 cabazitaxel 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 la medicamentul nemodificat. La om, aproximativ 20 de metaboliți ai cabazitaxel sunt eliminați prin urină și materiile fecale.

Pe baza studiilor *in vitro*, riscul potențial de inhibare de către cabazitaxel, la concentrații plasmatiche semnificative din punct de vedere clinic, este posibil față de medicamente 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 durata de 1 oră) a arătat că acesta nu a modificat concentrațiile plasmatiche ale midazolamului, un substrat test al CYP3A. Prin urmare, pentru dozele terapeutice, administrarea la pacienți a substraturilor CYP3A în asociere cu cabazitaxel 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, nu este așteptată nicio interacțiune farmacocinetică a cabazitaxel cu warfarina, *in vivo*.

In vitro, cabazitaxel 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). Cabazitaxel a inhibat transportul glicoproteinei P (gpP) (digoxină, vinblastină), proteinelor care determină rezistență în cancerul mamar (Breast-Cancer-Resistant-

Proteins BCRP) (metotrexat) și a polipeptidului transportor de anioni organici (Organic Anion Transporting Polypeptide) OATP1B3 (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 glucuroconjugat) 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 cabazitaxel marcat [¹⁴C] în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, aproximativ 80% din doza administrată a fost eliminată în decursul a 2 săptămâni. Cabazitaxel este eliminat în principal prin materiile fecale, sub forma a numeroși metaboliți (76% din doză), în timp ce eliminarea renală a cabazitaxel și a metaboliților acestuia 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 mediană 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 de 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 cabazitaxel.

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 de pacienți cu neoplasm și insuficiență hepatică, nu a evidențiat nicio influență a insuficienței hepatice ușoare (valori ale bilirubinei totale cuprinse între > 1 și ≤ 1,5 x LSVN sau valoarea AST > 1,5 x LSVN) sau moderate (valori ale bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 și ≤ 3,0 x LSVN) asupra farmacocineticii cabazitaxel. 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 (valori ale 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 cabazitaxel. 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 Fresenius Kabi este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Cabazitaxel 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 de 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 cabazitaxel. Acest fapt a fost confirmat de un studiu de farmacocinetică comparativ, dedicat, efectuat la pacienți cu neoplasm solid, cu funcția renală normală (8 pacienți), cu insuficiență renală moderată (8 pacienți) și 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 niveluri de expunere clinică și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost necroza arteriolară/periarteriolară la nivelul ficatului, hiperplazia canalelor 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 niveluri de expunere mai mari decât nivelurile de expunere clinică și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost tulburările oculare caracterizate prin edemul/degenerarea fibrelor subcapsulare ale cristalinelor. Aceste efecte au fost parțial reversibile după 8 săptămâni.

Nu au fost efectuate studii cu cabazitaxel privind carcinogenitatea.

Cabazitaxel nu a indus mutații în testul de mutație bacteriană reversibilă (Ames). Acesta nu a fost clastogen într-un test *in vitro* asupra limfocitelor umane (nu a indus nicio aberație cromozomială structurală, dar a crescut numărul celulelor poliploide) și a indus o creștere a micronucleilor în cadrul testului efectuat *in vivo* la șobolani. Aceste manifestări de genotoxicitate (printr-un mecanism aneugen) sunt inerente în raport cu activitatea farmacologică a compusului (inhibă depolimerizarea tubulinei).

Cabazitaxelul nu a afectat performanțele privind activitatea sexuală sau fertilitatea la șobolanii masculi tratați. Cu toate acestea, în studiile privind toxicitatea după doze repetate, au fost observate degenerarea veziculelor seminale și atrofia tubilor seminiferi la nivelul testiculelor la șobolani, 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. Cabazitaxel a traversat bariera placentară la șobolani.

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După deschidere

Fiecare flacon este destinat unei singure administrări și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluarea finală în punga/flaconul de perfuzie

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 8 ore, la temperaturi de 15 °C -30°C (incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de 1 oră) sau pentru 48 ore în condiții de păstrare la frigider (incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de 1 oră), în recipiente destinate perfuzării intravenoase care nu conțin PVC.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare înaintea utilizării 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 diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă (tip I), cilindric, cu capacitatea de 6 ml, care conține 3 ml de concentrat, închis cu dop din cauciuc clorobutilic (ser) și capsă din aluminiu cu cap detașabil, de culoare oranj.

Fiecare cutie conține un flacon destinat unei singure administrări.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Cabazitaxel Fresenius Kabi trebuie preparat și administrat numai de către personal instruit în manipularea medicamentelor citotoxice. Personalul medical de sex feminin aflat în stare de graviditate nu trebuie să manipuleze medicamentul. Similar altor medicamente antineoplazice, manipularea și prepararea soluțiilor de cabazitaxel trebuie efectuate cu precauție, luând în considerare utilizarea dispozitivelor de izolare, a echipamentului individual de protecție (de exemplu mănuși) și a procedurilor de preparare. Dacă cabazitaxel, în timpul oricărei etape a manipulării sale, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediat cu apă și săpun din abundență. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediat cu apă din abundență.

Prepararea în vederea administrării intravenoase

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă NU necesită o diluare prealabilă cu un solvent, ci este gata pentru a fi adăugat în soluția perfuzabilă.

A NU se utiliza împreună cu alte medicamente care conțin cabazitaxel, având o concentrație de cabazitaxel diferită. Cabazitaxel Fresenius Kabi conține cabazitaxel 20 mg/ml (furnizând un volum de cel puțin 3 ml). Fiecare flacon este destinat unei singure administrări și trebuie utilizat imediat. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată. Pot fi necesare mai multe flacoane de Cabazitaxel Fresenius Kabi pentru a administra doza prescrisă.

Procesul de diluare trebuie efectuat în condiții de asepsie pentru prepararea soluției perfuzabile.

Prepararea soluției perfuzabile

Pasul 1

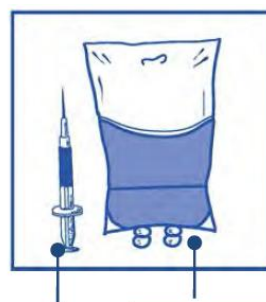
Se extrage în condiții aseptice volumul necesar de Cabazitaxel Fresenius Kabi (care conține cabazitaxel 20 mg/ml), cu o seringă gradată, prevăzută cu un ac. De exemplu, o doză de 45 mg cabazitaxel necesită 2,25 ml de Cabazitaxel Fresenius Kabi.



concentrat 20 mg / ml

Pasul 2

Se injectează într-un recipient steril 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.

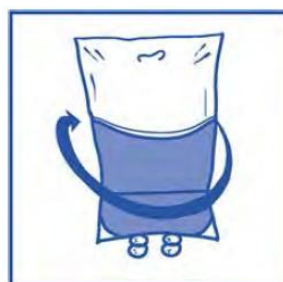


Cantitate necesară de concentrat

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

Pasul 3

Se scoate seringă și se amestecă manual conținutul pungii sau al flaconului de perfuzie, prin mișcări de rotație. Soluția perfuzabilă este o soluție limpede și incoloră.



Pasul 4

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



Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, perioada de păstrare înaintea utilizării poate fi mai mare 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) în linia de perfuzare.

Recipiente de perfuzie din PVC sau seturi de perfuzie din poliuretan nu trebuie utilizate pentru prepararea și administrarea cabazitaxel.

Cabazitaxel Fresenius Kabi nu trebuie amestecat cu niciun alt medicament, cu excepția celor menționate.

Orice medicament neutilizat și toate materialele utilizate pentru reconstituirea, diluarea și administrarea acestuia trebuie eliminate urmând procedurile spitalului aplicabile medicamentelor citotoxice și în conformitate cu legislația curentă privind eliminarea deșeurilor de materiale periculoase.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr, 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14749/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026