

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
20210280	
Разрешение №	09-02-2024
ВО/МА/МР -	64626
Срок валидност №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕЛЕБЕР 60 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
ELEBER 60 mg concentrate and solvent for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 40 mg кабазитаксел (cabazitaxel).
Всеки флакон с 1,5 ml (номинален обем) концентрат съдържа 60 mg кабазитаксел.
След първоначално разреждане с цялото количество разтворител, всеки ml разтвор съдържа 10 mg кабазитаксел.

Забележка: Както ЕЛЕБЕР 60 mg/1,5 ml флакон с концентрат (обем на напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml) така и флаконът с разтворител (обем на напълване: 5,67 ml) съдържат допълнителен обем, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето. Този допълнителен обем гарантира, че след разреждане с **ЦЯЛОТО** съдържание на придружаващия разтворител, се получава разтвор, съдържащ 10 mg/ml кабазитаксел.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон с разтворител съдържа 542,4 mg етанол 100%.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).
Концентратът е бистър, безцветен до светло жълт вискозен разтвор.
Разтворителят е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ЕЛЕБЕР в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, лекуван преди това по схема, съдържаща доцетаксел (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на ЕЛЕБЕР трябва да бъде ограничена до заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под контрол на лекар



квалифициран в прилагането на противоракова химиотерапия. Трябва да бъдат налични материална база и оборудване за лечение на сериозни реакции на свръхчувствителност като хипотония и бронхоспазъм (вж. точка 4.4).

Премедикация

Препоръчителната схема на премедикация трябва да бъде извършена поне 30 минути преди всяко приложение на ЕЛЕБЕР със следните интравенозни лекарствени продукти, за да се намали риска и тежестта на свръхчувствителност:

- антихистамин (дексхлорфенирамин 5 mg или дифенхидрамин 25 mg или еквивалентни),
- кортикостероид (дексаметазон 8 mg или еквивалентни).
- H2 антагонист (ранитидин или еквивалентни) (вж. точка 4.4).

Препоръчва се антиеметична профилактика, която може да бъде прилагана перорално или интравенозно, както е необходимо.

По време на лечението, пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, за да се избегнат усложнения като бъбречна недостатъчност.

Дозировка

Препоръчителната доза ЕЛЕБЕР е 25 mg/m² приложена като едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици в комбинация с преднизон или преднизолон 10 mg, приложен перорално ежедневно по-време на лечението.

Коригиране на дозата

Промяна на дозата трябва да се направи, ако пациентите получат следните нежелани реакции (Степените се отнасят към Общите терминологични критерии за нежелани събития, Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Таблица 1 – Препоръчителни промени на дозата поради нежелана реакция при пациенти, лекувани с кабазитаксел

Нежелани реакции	Промяна на дозата
Продължителна степен ≥ 3 неутропения (подълго от 1 седмица) въпреки подходящо лечение, включително G-CSF	Отложете лечението, докато броят на неутрофилите стане $>1\,500$ клетки/mm ³ , след това намалете дозата на кабазитаксел от 25 mg/m ² на 20 mg/m ² .
Фебрилна неутропения или неутропенична инфекция	Отложете лечението, докато настъпи подобряване или изчезване на симптомите и докато броят на неутрофилите стане $>1\,500$ клетки/mm ³ , след това намалете дозата на кабазитаксел от 25 mg/m ² на 20 mg/m ² .



Степен ≥ 3 диария или персистираща диария въпреки подходящо лечение, включително възстановяване на течности и електролити	Отложете лечението, докато настъпи подобряване или изчезване на симптомите, след това намалете дозата на кабазитаксел от 25 mg/m^2 на 20 mg/m^2 .
Степен ≥ 2 периферна невропатия	Отложете лечението, докато настъпи подобряване, след това намалете дозата на кабазитаксел от 25 mg/m^2 на 20 mg/m^2 .

Ако пациентите продължават да имат някоя от тези реакции при доза 20 mg/m^2 , трябва да се обмисли по-нататъшно намаляване на дозата до 15 mg/m^2 или преустановяване на ЕЛЕБЕР. Данните при пациенти с доза под 20 mg/m^2 са ограничени.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Кабазитаксел се метаболизира екстензивно в черния дроб. При пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин >1 до $\leq 1,5$ пъти горна граница на нормата (ГГН) или аспартат аминотрансфераза (AST) $>1,5$ пъти ГГН), дозата на кабазитаксел трябва да се намали до 20 mg/m^2 . Приложението на кабазитаксел при пациенти с леко чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание и стриктно проследяване на безопасността.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (общ билирубин $>1,5$ до $\leq 3,0$ пъти ГГН), максималната поносима доза (МПД) е 15 mg/m^2 . Ако се предвижда лечение при пациенти с умерено чернодробно увреждане, дозата на кабазитаксел не трябва да превишава 15 mg/m^2 .

Данните за ефикасност при тази доза обаче са ограничени.

Кабазитаксел не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин ≥ 3 пъти ГГН) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Екскрецията на кабазитаксел през бъбреците е минимална. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, които не се нуждаят от хемодиализа. Пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)), в зависимост от състоянието им и ограничените налични данни, трябва да се лекуват с повишено внимание и да се проследяват внимателно по време на лечението (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст

Не се препоръчва специфично коригиране на дозата при употреба на кабазитаксел при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Едновременна употреба на други лекарствени продукти

Едновременната употреба на лекарствени продукти, които са силни индуктори или силни инхибитори на CYP3A трябва да се избягва. Обаче, ако пациентите се нуждаят от едновременно приложение на силен инхибитор на CYP3A, трябва да се обмисли намаляване на дозата на кабазитаксел с 25% (вж. точки 4.4 и 4.5).



Педиатрична популация

Няма съответно приложение на кабазитаксел в педиатричната популация.

Безопасността и ефикасността на кабазиксел при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

ЕЛЕБЕР е за интравенозно приложение.

За указания относно приготвянето и приложението на лекарствения продукт вижте точка

6.6. Не трябва да се използват инфузионни PVC контейнери и полиуретанови комплекти за инфузия.

ЕЛЕБЕР не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към кабазитаксел, към други таксани, към полисорбат 80 или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Брой на неутрофилите по-малък от $1\,500/\text{mm}^3$.
- Тежко чернодробно увреждане (общ билирубин ≥ 3 пъти ГГН).
- Едновременна ваксинация с ваксина срещу жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Всички пациенти трябва да получат премедикация преди започване на инфузията на кабазитаксел (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за реакции на свръхчувствителност, особено по време на първата и втората инфузии. Реакциите на свръхчувствителност могат да се появят в рамките на няколко минути след започването на инфузията на кабазитаксел, следователно трябва да има налични материална база и оборудване за третиране на хипотония и бронхоспазм. Могат да се появят тежки реакции на свръхчувствителност, които могат да включват генерализиран обрив/еритема, хипотония и бронхоспазм. Тежките реакции на свръхчувствителност изискват незабавно прекъсване на кабазитаксел и подходящо лечение. Пациентите с реакции на свръхчувствителност трябва да спрат лечението с ЕЛЕБЕР (вж. точка 4.3).

Костномозъчна супресия

Може да настъпи костномозъчна супресия, проявяваща се с неутропения, анемия, тромбоцитопения или панцитопения (вж. „Риск от неутропения” и „Анемия” в точка 4.4 подолу).



Риск от неутропения

Пациентите, лекувани с кабазитаксел, могат да получат профилактично G-CSF, според ръководствата на Американската асоциация по клинична онкология (ASCO) и/или настоящите институционални ръководства, за намаляване на риска или овладяване на усложненията при неутропения (фебрилна неутропения, продължителна неутропения или неутропенична инфекция). Първична профилактика с G-CSF трябва да се обмисли при пациенти с високорискови клинични характеристики (възраст > 65 години, лошо функционално състояние, предишни епизоди на фебрилна неутропения, предходни екстензивни радиологични портове, недोхранване или други тежки съпътстващи заболявания), които ги предразполагат към увеличаване на усложненията от продължителна неутропения. Използването на G-CSF показва ограничаване на честотата и тежестта на неутропенията.

Неутропенията е най-честата нежелана реакция на кабазитаксел (вж. точка 4.8). Проследяване на пълната кръвна картина е много важно да се прави всяка седмица по време на първия цикъл и след това преди всеки цикъл на лечение, за да може дозата да бъде коригирана, ако е необходимо.

Дозата трябва да бъде намалена в случай на фебрилна неутропения или продължителна неутропения въпреки подходящо лечение (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да възобновят лечението само когато броят на неутрофилите се възстанови до ниво $\geq 1500/\text{mm}^3$ (вж. точка 4.3).

Стомашно-чревни нарушения

Симптоми като коремна болка и чувствителност, повишена температура, персистиращ запек, диария, със или без неутропения, могат да бъдат ранни прояви на тежка стомашно-чревна токсичност и трябва да бъдат оценени и лекувани незабавно. Може да е необходимо отлагане или прекъсване на лечението с кабазитаксел.

Риск от гадене, повръщане, диария и дехидратация

Ако при пациентите се появи диария след приложение на кабазитаксел, те могат да бъдат лекувани с обичайно използваните антидиарийни лекарствени продукти. Трябва да бъдат взети подходящи мерки за рехидратиране на пациентите. Диария може да се появи по-често при пациенти, предварително подложени на облъчване в коремно-тазовата област. Дехидратацията е по-честа при пациенти на възраст 65 или повече години. Трябва да бъдат предприети подходящи мерки, за да се рехидратират пациентите и да се проследят и коригират нивата на серумните електролити, особено на калия. Отлагане на лечението или намаляване на дозата могат да бъдат наложителни за степен ≥ 3 диария (вж. точка 4.2). Ако пациентите получат гадене или повръщане, те могат да бъдат лекувани с обичайно използваните антиеметици.

Риск от сериозни стомашно-чревни реакции

Има съобщения за стомашно-чревно (СЧ) кървене и перфорация, илеус, колит, включително с фатален изход при пациенти, лекувани с кабазитаксел (вж. точка 4.8). Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с най-голям риск от развитие на стомашно-чревни усложнения: тези с неутропения, старческа възраст, съпътстваща употреба на НСПВС,



антитромбоцитна терапия или антикоагуланти и пациенти с анамнеза за лъчетерапия на таза или стомашно-чревно заболяване, като язва или стомашно-чревно кървене.

Периферна невропатия

При пациенти, приемащи кабазитаксел, са били наблюдавани случаи на периферна невропатия, периферна сензорна невропатия (напр. парестезии, дизестезии) и периферна моторна невропатия. Пациентите, лекувани с кабазитаксел трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар преди да продължат лечението, ако развият симптоми на невропатия като болка, парене, изтръпване, скованост или слабост. Лекарите трябва да направят оценка за наличие или влошаване на невропатия преди всяко лечение. Лечението трябва да се отложи до подобряване на симптомите. Дозата на кабазитаксел трябва да се намали от 25 mg/m² на 20 mg/m² при персистираща степен ≥ 2 периферна невропатия (вж. точка 4.2).

Анемия

Наблюдавана е анемия при пациенти, получаващи кабазитаксел (вж. точка 4.8). Хемоглобинът и хематокритът трябва да се проверят преди началото на лечението с кабазитаксел и ако пациентите проявяват признаци или симптоми на анемия или загуба на кръв. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с хемоглобин <10 g/dl и трябва да се вземат подходящи мерки според клиничните показания.

Риск от бъбречна недостатъчност

Бъбречни нарушения са били съобщени във връзка със сепсис, тежка дехидратация дължаща се на диария, повръщане и обструктивна уропатия. Наблюдавана е бъбречна недостатъчност, включително случаи с фатален изход. В такъв случай трябва да се предприемат подходящи мерки за идентифициране на причината и пациентите да се лекуват интензивно.

По време на лечението с кабазитаксел трябва да се осигури адекватна хидратация. Пациентът трябва да съобщава веднага за всяка значима промяна в дневния обем на урината. Серумният креатинин трябва да се измерва в началото, с всяка кръвна картина и когато пациентът съобщи за промяна в уриноотделянето. Лечението с кабазитаксел трябва да се прекрати в случай на влошаване на бъбречната функция до бъбречна недостатъчност $\geq$ CTCAE 4.0 степен 3.

Респираторни нарушения

Има съобщения за интерстициална пневмония/пневмонит и интерстициална белодробна болест, които може да са свързани с фатален изход (вж. точка 4.8).

При поява на нови или при влошаване на белодробните симптоми, пациентите трябва да се наблюдават внимателно, да се изследват незабавно и да се лекуват по подходящ начин. Препоръчва се прекратяване на лечението с кабазитаксел до уточняване на диагнозата. Ранното прилагане на поддържащи мерки може да помогне за подобряване на състоянието. Трябва внимателно да се прецени ползата от възобновяване на лечението с кабазитаксел.

Риск от сърдечни аритмии Има съобщения за сърдечни аритмии, най-често тахикардия и предсърдно мъждене (вж. точка 4.8).



Старческа възраст

При хора в старческа възраст (≥ 65 години) може да има по-голяма вероятност да се появят някои нежелани реакции, включително неутропения и фебрилна неутропения (вж. точка 4.8).

Пациенти с чернодробно увреждане

Лечението с ЕЛЕБЕР е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 пъти ГГН) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Дозата трябва да се намали при пациенти с леко (общ билирубин > 1 до $\leq 1,5$ пъти ГГН или AST $> 1,5$ пъти ГГН) чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Взаимодействия

Едновременното приложение със силни CYP3A инхибитори трябва да се избягва, тъй като те могат да повишат плазмената концентрация на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.5). Ако едновременното приложение със силен CYP3A инхибитор не може да се избегне, трябва да се обмисли внимателно наблюдение за токсичност и намаляване на дозата на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.5).

Едновременното приложение със силни CYP3A индуктори трябва да се избягва, тъй като те могат да понижат плазмената концентрация на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.5).

Контрацептивни мерки

Мъжете трябва да използват контрацептивни мерки по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с кабазитаксел (вж. точка 4.6).

Помощни вещества

Разтворителят съдържа етанол 96% (13% об./об.) (алкохол) т.е. до 542,4 mg етанол 100% за всяка доза, еквивалентно на 10 ml бира или 4 ml вино.

Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че кабазитаксел се метаболизира основно чрез CYP3A (80% до 90%) (вж. точка 5.2).

CYP3A инхибитори

Многократното приложение на кетоконазол (400 mg веднъж дневно), силен инхибитор на CYP3A, води до намаляване на клирънса на кабазитаксел с 20%, което съответства на повишаване на AUC с 25%. Следователно, едновременната употреба на силни CYP3A инхибитори (като кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) трябва да се избягва, тъй като може да настъпи повишаване на плазмената концентрация на кабазитаксел (вж. точки 4.2

и



4.4).

Едновременното приложение на апрепитант, умерен инхибитор на CYP3A, не е имало ефект върху клирънса на кабазитаксел.

CYP3A индуктори

Многократното приложение на рифампин (600 mg веднъж дневно), силен инхибитор на CYP3A, води до повишаване на клирънса на кабазитаксел с 21%, което съответства на намаляване на AUC с 17%.

Следователно, едновременното приложение на силни CYP3A индуктори (като фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенobarбитал) трябва да се избягва, тъй като може да настъпи намаляване на плазмената концентрация на кабазитаксел (вж. точки 4.2 и 4.4). В допълнение, пациентите трябва да се въздържат от прием на жълт кантарион.

OATP1B1

In vitro, кабазитаксел инхибира транспортните протеини на транспортирания полипептид на органични аниони OATP1B1. Възможен е риск за взаимодействие със субстрати на OATP1B1 (напр. статини, валсартан, репаглинид), особено по време на инфузията (1 час) и до 20 минути след края на инфузията. Препоръчва се интервал от 12 часа преди инфузията и най-малко 3 часа след края на инфузията, преди прилагането на субстрати на OATP1B1.

Ваксинации

Приложението на живи или живи атеноирирани ваксини при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтични средства може да доведе до тежки или фатални инфекции. Ваксинация с жива атеноирирана ваксина трябва да се избягва при пациенти, получаващи кабазитаксел. Могат да се прилагат убити или инактивирани ваксини, обаче отговорът към такива ваксини може да бъде намален.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацептивни мерки

Поради генотоксичния риск на кабазитаксел (вж. точка 5.3), мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след прекратяване на лечението с кабазитаксел.

Бременност

Няма данни относно употребата на кабазитаксел при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3), а също и че кабазитаксел преминава плацентарната бариера (вж. точка 5.3). Както и при други цитотоксични лекарствени продукти, кабазитаксел може да причини увреждане на фетуса при бременни жени с експозиция.

Кабазитаксел не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кабазитаксел не е показан за употреба при жени.



Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на кабазитаксел и неговите метаболити в млякото (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че карбазитаксел засяга репродуктивната система при мъжки плъхове и кучета без функционален ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3). Въпреки това, като се има предвид фармакологичната активност на таксаните, техният генотоксичен потенциал по анеугенен механизъм и ефектът на някои съединения от този клас върху фертилитета при проучвания с животни, не може да се изключи ефект върху мъжкия фертилитет при хора.

Мъжете, лекувани с кабазитаксел, се съветват да се консултират относно замразяване на сперма преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кабазитаксел повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини умора и замаяване. Пациентите трябва да се посъветват да не шофират или да не работят с машини, ако изпитат тези нежелани реакции по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на кабазитаксел в комбинация с преднизон или преднизолон е оценена в 3 рандомирани, открити, контролирани проучвания (TROPIC, PROSELICA и CARD), при общо 1092 пациенти с метастатичен рак на простатата, резистентен на кастрация, които са били лекувани с кабазитаксел 25 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици. Пациентите са получили средно 6 до 7 цикъла кабазитаксел.

Честотата от обобщения анализ на тези три клинични проучвания е представена в таблицата по-долу:

Най-честите нежелани реакции от всички степени са анемия (99,0%), левкопения (93,0%), неутропения (87,9%), тромбоцитопения (41,1%), диария (42,1%), умора (25,0%) и астения (15,4%). Най-честите степен ≥ 3 нежелани реакции, настъпващи при най-малко 5% от пациентите са неутропения (73,1%), левкопения (59,5%), анемия (12,0%), фебрилна неутропения (8,0%) и диария (4,7%).

Прекъсване на лечението поради нежелани реакции е настъпило със сходна честота при 3-те проучвания (18,3% в TROPIC, 19,5% в PROSELICA и 19,8% в CARD) при пациенти, приемащи кабазитаксел. Най-честите нежелани реакции ($>1\%$), водещи до прекъсване на лечението с кабазитаксел, са хематурия, умора и неутропения.



Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени в таблица 2 според системо-органен клас и честота по MedDRA. Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Интензитетът на нежеланите реакции е степенуван според CTCAE 4.0 (степен ≥ 3 = Ст ≥ 3). Честотите са на база всички степени и са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Съобщени нежелани реакции и хематологични нарушения при кабазитаксел в комбинация с преднизон или преднизолон от проучването от обобщения анализ (n = 1,092)

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени n (%)			Степен ≥ 3 n (%)
		Много чести	Чести	Нечести	
Инфекции и инфестации	Неутропенична инфекция / сепсис *		48 (4,4)		42 (3,8)
	Септичен шок			10 (0,9)	10 (0,9)
	Сепсис		13 (1,2)		13 (1,2)
	Целулит			8 (0,7)	3 (0,3)
	Инфекция на пикочните пътища		103 (9,4)		19 (1,7)
	Инфлуенца		22 (2,0)		0
	Цистит		22 (2,0)		2 (0,2)
	Инфекция на горните дихателни пътища		23 (2,1)		0
	Херпес зостер		14 (1,3)		0
	Кандидоза		11 (1,0)		1 (<0,1)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения ^a	950 (87,9)			790 (73,1)
	Анемия ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Левкопения ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Тромбоцитопения ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Фебрилна неутропения		87 (8,0)		87 (8,0)
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност			7 (0,6)	0



Нарушения на метаболитизма и храненето	Намален апетит	192 (17,6)			11 (1,0)
	Дехидратация		27 (2,5)		11 (1,0)
	Хипергликемия		11 (1,0)		7 (0,6)
	Хипокалиемиа			8 (0,7)	2 (0,2)
Психични нарушения	Безсъние		45 (4,1)		0
	Тревожност		13 (1,2)		0
	Обърканост		12 (1,1)		2 (0,2)
Нарушения на нервната система	Дисгеузия		64 (5,9)		0
			56 (5,1)		0
	Нарушения на вкуса				
	Периферна невропатия		40 (3,7)		2 (0,2)
	Периферна сензорна невропатия		89 (8,2)		6 (0,5)
	Полиневропатия			9 (0,8)	2 (0,2)
	Парестезия		46 (4,2)		0
	Хипестезия		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Замаяност		63 (5,8)		0
	Главоболне		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Летаргия		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ишиас			9 (0,8)	1 (<0,1)
Нарушения на очите	Конюнктивит		11 (1,0)		0
	Увеличена лакримация		22 (2,0)		0
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите			7 (0,6)	0
	Вертиго		15 (1,4)		1 (<0,1)
Сърдечни нарушения*	Предсърдно мъждане		14 (1,3)		5 (0,5)
	Тахикардия		11 (1,0)		1 (<0,1)
Съдови нарушения	Хипотония		38 (3,5)		5 (0,5)
	Дълбока венозна тромбоза		12 (1,1)		9 (0,8)
	Хипертония		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ортостатична хипотония			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Горещи вълни		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Зачервяване			9 (0,8)	0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея		97 (8,9)		9 (0,8)
	Кашлица		79 (7,2)		0
	Орофарингеална болка		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Пневмония		26 (2,4)		16 (1,5)
	Белодробен емболизъм		30 (2,7)		23 (2,1)
	Диария	460 (42,1)			51 (4,7)
	Гадене	347 (31,8)			14 (1,3)
	Повръщане	207 (19,0)			14 (1,3)
	Констипация	202 (18,5)			8 (0,7)
	Коремна болка		105 (9,6)		15 (1,4)



Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия		53 (4,9)		0
	Болка в горната част на корема		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Хемороиди		22 (2,0)		0
	Гастроезофагеална рефлуксна болест		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Ректално кървене		14 (1,3)		4 (0,4)
	Сухота в устата		19 (1,7)		2 (0,2)
	Раздуване на корема		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Стоматит		46 (4,2)		2 (0,2)
	Илеус*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Гастрит			10 (0,9)	0
	Колит*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Стомашно-чревна перфорация			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Стомашно-чревно кървене			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia		80 (7,3)		0
	Суха кожа		23 (2,1)		0
	Еритема			8 (0,7)	0
	Нарушение на ноктите		18(1,6)		0
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	166 (15,2)			24 (2,2)
	Артралгия		88 (8,1)		9 (0,8)
	Болка в крайниците		76 (7,0)		9 (0,8)
	Мускулни спазми		51 (4,7)		0
	Миалгия		40 (3,7)		2 (0,2)
	Мускулноскелетна болка в гърдите		34 (3,1)		3 (0,3)
	Мускулна слабост		31 (2,8)		1 (0,2)
	Болка в слабините		17 (1,6)		5 (0,5)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност		21 (1,9)		14 (1,3)
	Бъбречна недостатъчност			8 (0,7)	6 (0,5)
	Дизурия		52 (4,8)		0
	Бъбречна колика		14 (1,3)		2 (0,2)
	Хематурия	205 (18,8)			33 (3,0)
	Полакиурия		26 (2,4)		2 (0,2)
	Хидронефроза		25 (2,3)		13 (1,2)
	Ретенция на урина		36 (3,3)		4 (0,4)
	Инконтиненция на урина		22 (2,0)		0
	Уретерална обструкция			8 (0,7)	6 (0,5)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в таза		20 (1,8)		5 (0,5)
	Умора	333 (30,5)			42 (3,8)
	Астения	227 (20,8)			32 (2,9)
	Пирексия		90 (8,2)		5 (0,5)



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферни отоци		96 (8,8)		2 (0,2)
	Възпаление на лигавиците		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Болка		36 (3,3)		7 (0,6)
	Гръдна болка		11 (1,0)		2 (0,2)
	Оток			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Тръпки		12 (1,1)		0
	Неразположение		21 (1,9)		0
Изследвания	Намалено телесно тегло		81 (7,4)		0
	Повишена аспартат аминотрансфераза		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Повишени трансаминази			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a на база лабораторни стойности

* за повече информация вижте точката по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения и свързани клинични събития

Използването на G-CSF показва ограничаване на честотата и тежестта на неутропенията (вж. точки 4.2 и 4.4). Честотата на степен ≥ 3 неутропения на базата на лабораторни данни варира в зависимост от използването на G-CSF от 44,7% до 76,7%, с най-ниска честота, съобщена при използване на профилактика с G-CSF. По подобен начин, честотата на степен ≥ 3 фебрилна неутропения варира от 3,2% до 8,6%. Усложнения при неутропения (включително фебрилна неутропения, неутропенична инфекция/сепсис и неутропеничен колит), които в някои случаи водят до летален изход, са били съобщени при 4,0% от пациентите при използване на първична профилактика с G-CSF, и при 12,8% от пациентите без използване на G-CSF.

Сърдечни нарушения и аритмии

В обобщения анализ, сърдечни събития са съобщени при 5,5% от пациентите, от които 1,1% са имали степен ≥ 3 сърдечни аритмии. Честотата на тахикардия при кабазитаксел е 1,0%, като по-малко от 0,1% е от степен ≥ 3 . Честотата на предсърно мъждене е 1,3%. Събития на сърдечна недостатъчност са съобщени при 2 пациенти (0,2%), едното от които е довело до летален изход. Камерно мъждене с летален изход е съобщено при 1 пациент (0,3%) и сърдечен арест при 3-ма пациенти (0,5%). Нито едно от тези събития не е счетено за свързано според изследователя

Хематурия

В обобщения анализ честотата на хематурия за всички степени е била 18,8% при 25 mg / m² (вж. точка 5.1). Смушаващи фактори, когато са документирани, като прогресия на заболяването, инструментариум, инфекция или антикоагулация /НСПВС/терапия с ацетилсалицилова киселина са идентифицирани в близо половината от случаите.



Други отклонения в лабораторните показатели

В обобщения анализ честотата на анемия степен ≥ 3 , повишени AST, ALT и билирубин въз основа на отклонения в лабораторните показатели, са съответно 12,0%, 1,3%, 1,0% и 0,5%.

Стомашно-чревни нарушения

Наблюдавани са колит (вкл. ентероколит и неутропеничен ентероколит) и гастрит. Има съобщения и за стомашно-чревно кървене и стомашно-чревна перфорация и илеус (чревна обструкция) (вж. точка 4.4).

Респираторни нарушения

Случаи на интерстициална пневмония/пневмонит и интерстициална белодробна болест, понякога с фатален изход, се съобщават с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) (вж. точка 4.4).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечесто се съобщава цистит, дължащ се на реакция на радиационна памет, включително хеморагичен цистит.

Педиатрична популация

Вижте точка 4.2

Други специални популации

Старческа възраст

От 1 092-те пациенти, лекувани с кабазитаксел 25 mg/m² в проучванията за рак на простатата, 755 пациенти са били на възраст 65 или повече години, включително 238 пациенти над 75-годишна възраст. Следните нехематологични нежелани реакции са съобщени при честота $\geq 5\%$ по-висока при пациенти на възраст 65 или повече години в сравнение с по-млади пациенти: умора (33,5% спрямо 23,7%), астения (23,7% спрямо 14,2%), констипация (20,4% спрямо 14,2%), и диспнея (10,3% спрямо 5,6%). Неутропения (90,9% спрямо 81,2%) и тромбоцитопения (48,8% спрямо 36,1%) са също 5% по-високи при пациенти на възраст 65 години или повече години, в сравнение с по-младите пациенти. Степен ≥ 3 неутропения и фебрилна неутропения са съобщени с най-високата разлика в честотата между двете възрастови групи (съответно 14% и 4% по-висока при пациенти ≥ 65 -годишна възраст, в сравнение с пациенти < 65-годишна възраст) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Не е известен антидот на кабазитаксел. Очакваните усложнения при предозиране се състоят в екзацербация на нежеланите реакции като потискане на костния мозък и стомашно-чревни нарушения.

В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде задържан в специализирано звено и внимателно проследяван. Възможно най-бързо след установяване на предозирането, пациентът трябва да получи G-CSF в терапевтични дози. Трябва да се предприемат други подходящи симптоматични мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, таксани, АТС код: L01CD04

Механизъм на действие

Кабазитаксел е анитинеопластично средство, действащо чрез нарушаване на микротубулната мрежа в клетките. Кабазитаксел се свързва с тубулина и стимулира изграждането на стабилни микротубули от тубулина като едновременно с това инхибира тяхното разпадане. Това води до стабилизиране на микротубулите, което води до инхибиране на митотичните и интерфазните клетъчни функции.

Фармакодинамични ефекти

Кабазитаксел демонстрира широк спектър на антитуморна активност срещу авансирани човешки тумори, присадени на мишки. Кабазитаксел е активен при доцетаксел-чувствителни тумори. Освен това, кабазитаксел демонстрира активност при туморни модели, нечувствителни на химиотерапия, включваща доцетаксел.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на кабазитаксел в комбинация с преднизон или преднизолон са оценени в рандомизирано, отворено, международно, многоцентрово проучване фаза III (EFC6193) при пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, лекувани преди това по схема, съдържаща доцетаксел.

Общата преживяемост (OS) е първичната крайна точка за ефикасност в проучването. Вторичните крайни точки включват: преживяемост без прогресия [PFS (дефинирана като времето от рандомизация до туморната прогресия, прогресия на простата-специфичния антиген (PSA), прогресия на болката или смърт поради каквато и да е причина, което настъпи първо], честота на туморния отговор на базата на критерии за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST), прогресия на PSA (дефинирана като увеличение $\geq 25\%$ или $> 50\%$ в PSA съответно при не-респондери или респондери), отговор на PSA (понижение на серумните нива на PSA с поне 50%), прогресия на болката [оценена посредством скалата за интензитета на



моментната болка (PPI) от въпросника на McGill-Melzack и аналгетичен скор (AS)] и отговор на болката

(дефиниран като 2 точки по-голямо намаление спрямо изходното ниво на медианата на PPI без съпътстващо увеличение на AS, или намаление с $\geq 50\%$ при използване на аналгетик спрямо изходната стойност на AS без съпътстващо увеличение на болката).

Общо 755 пациенти са рандомизирани да получават или кабазитаксел 25 mg/m^2 интравенозно на всеки 3 седмици за максимум 10 цикъла с преднизон или преднизолон 10 mg дневно перорално, или митоксантрон 12 mg/m^2 интравенозно на всеки 3 седмици за максимум 10 цикъла с преднизон или преднизолон 10 mg дневно перорално ($n=377$).

Това проучване включва пациенти на възраст над 18 години с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, измерим по критерии на RECIST или неизмеримо заболяване с увеличаване на нивата на PSA или поява на нови лезии, и функционален статус от 0 до 2 според

Източната кооперативна група по онкология (ECOG). Пациентите е трябвало да имат неутрофили $>1\,500/\text{mm}^3$, тромбоцити $>100\,000/\text{mm}^3$, хемоглобин $>10 \text{ g/dl}$, креатинин $<1,5 \times \text{ГГН}$, общ билирубин <1 път ГГН, AST и ALT $<1,5$ пъти ГГН.

Пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност или инфаркт на миокарда през последните 6 месеца, или пациенти с неконтролирана сърдечна аритмия, стенокардия и/или хипертония, не са включвани в проучването.

Демографските данни, включващи възраст, раса и функционалният статус според ECOG (0 до 2) са разпределени между рамената на лечението. В групата на кабазитаксел средната възраст е 68 години, в диапазон (46-92) и расовото разпределение е 83,9% бяла, 6,9% азиатска/ориенталска, 5,3% черна и 4% други.

Средният брой на циклите е 6 в групата на кабазитаксел и 4 в групата на митоксантрон. Броят на пациентите, които са завършили лечението в проучването (10 цикъла) е съответно 29,4% и 13,5% в групата на кабазитаксел и в сравнителна група.

Общата преживяемост е значително по-продължителна с кабазитаксел в сравнение с митоксантрон (съответно 15,1 месеца спрямо 12,7), с 30% намаляване на риска за смърт, в сравнение с митоксантрон (вж. таблица 3 и фигура 1).

Подгрупа от 59 пациенти са получавали преди това кумулативна доза доцетаксел $<225 \text{ mg/m}^2$ (29 пациенти в рамото на кабазитаксел, 30 пациенти в рамото на митоксантрон). Не се наблюдава статистическа разлика в общата преживяемост при тази група пациенти (HR (95%CI) 0,96 (0,491,86)).

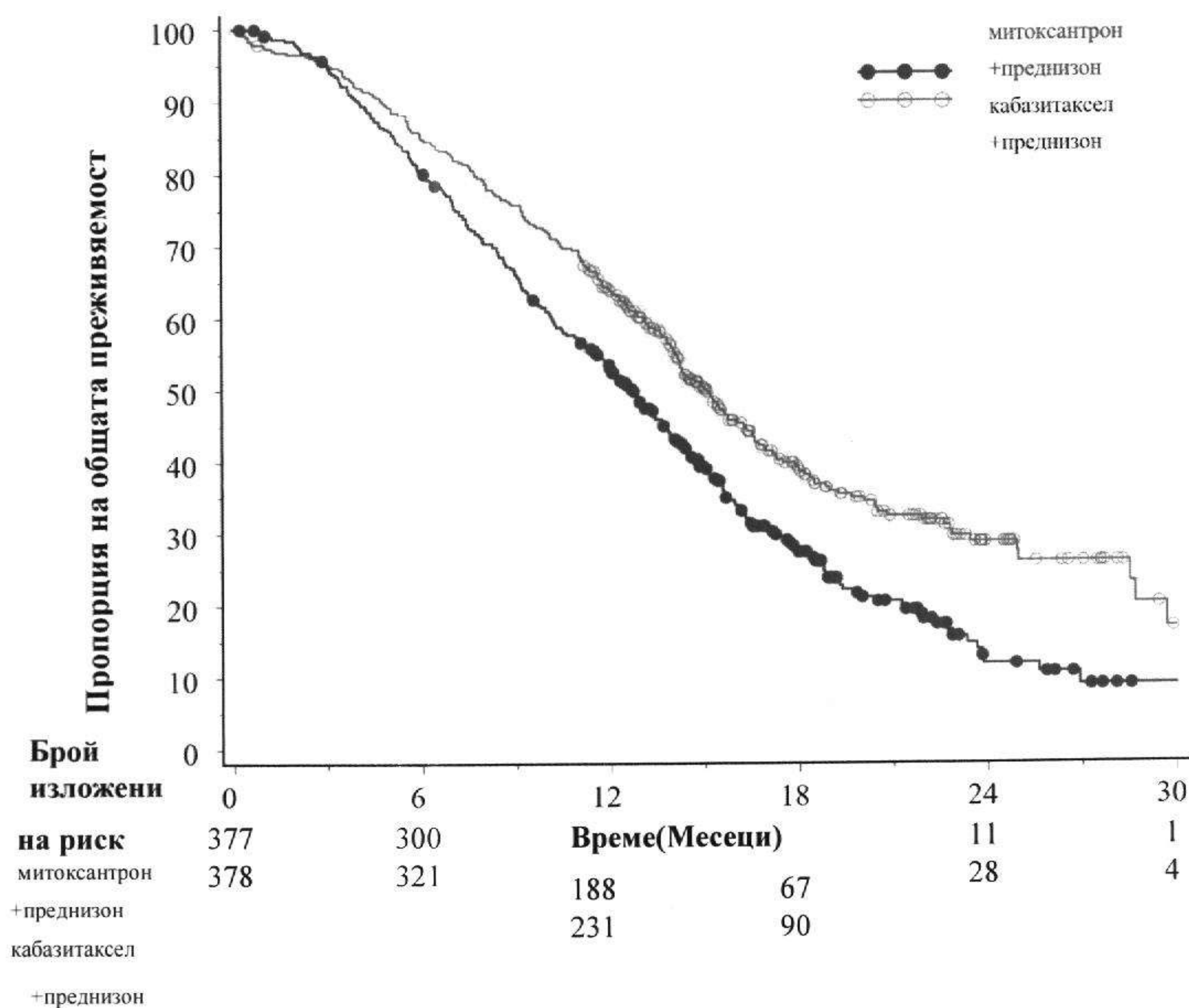


Таблица 3 - Ефикасност на кабазитаксел в EFC6193 проучване при лечението на пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата

	кабазитаксел + преднизон n=378	митоксантрон + преднизон n=377
Обща преживяемост		
Брой починали пациенти (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Коефициент на риска (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-стойност	<0,0001	

¹HR е определен по модела на Сох; коефициент на риска под 1 е в полза на кабазитаксел

Фигура 1: Криви на обща преживяемост по Kaplan Meier (EFC6193)



Наблюдава се увеличение на PFS в рамото на кабазитаксел, в сравнение с рамото на митоксантрон, съответно 2,8 (2,4-3,0) месеца спрямо 1,4 (1,4-1,7), HR (95%CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.



Наблюдава се значително по-висока честота на туморния отговор от 14,4% (95%CI: 9,6-19,3) при пациентите в рамото на кабазитаксел, в сравнение с 4,4% (95%CI: 1,6-7,2) за пациентите в рамото на митоксантрон, $p=0,0005$.

Вторичните крайни точки на PSA са положителни в рамото на кабазитаксел. Наблюдава се медиана на PSA прогресия от 6,4 месеца (95%CI: 5,1-7,3) при пациентите в рамото на кабазитаксел, в сравнение с 3,1 месеца (95%CI: 2,2-4,4) в рамото на митоксантрон, HR 0,75 месеца (95%CI: 0,63-0,90), $p=0,0010$. Отговорът на PSA е 39,2% при пациентите в рамото на кабазитаксел (95%CI: 33,9-44,5) спрямо 17,8% при пациентите на митоксантрон (95% CI: 13,7-22,0), $p=0,0002$.

Не се наблюдава статистическа разлика между двете рамена на лечение при прогресия на болката и отговор на болката.

В едно неинфериорно, многоцентрово, многонационално, рандомизирано, отворено проучване фаза III (EFC11785), 1 200 пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, лекувани преди това със схема на лечение, съдържаща доцетаксел, са били рандомизирани да получат доза кабазитаксел 25 mg/m^2 ($n=602$) или 20 mg/m^2 ($n=598$). Общата преживяемост (OS) е била първичната крайна точка за ефикасност в проучването.

Проучването е постигнало своята първична цел за демонстриране на неинфериорност на кабазитаксел 20 mg/m^2 спрямо 25 mg/m^2 (вж. таблица 4). Статистически значимо по-висок процент ($p<0,001$) пациенти са показали PSA отговор в групата на 25 mg/m^2 (42,9%) в сравнение с групата на 20 mg/m^2 (29,5%). Наблюдаван е статистически значимо по-висок риск от PSA прогресия при пациентите на доза 20 mg/m^2 спрямо тези на доза 25 mg/m^2 (HR 1,195; 95%CI: 1,025 до 1,393). Няма статистическа значима разлика по отношение на други вторични крайни точки (PFS, туморен или болков отговор, туморна или болкова прогресия, и четири подкатегории на FACT-P).

Таблица 4 - Обща преживяемост в проучването EFC11785 в рамото на кабазитаксел 25 mg/m^2 спрямо рамото на кабазитаксел 20 mg/m^2 (Intent-to-treat analysis) – Първична крайна точка за ефикасност

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Медиана на преживяемост (95% CI) (месеци)	13,4 (12,19 – 14,88)	14.5 (13,47 – 15,28)
Коефициент на риска ^a		-
спрямо CBZ25+PRED	1,024	
1-странна 98.89% UCI	1,184	-
1-странна 95% LCI	0,922	-

CBZ20=кабазитаксел 20 mg/m^2 , CBZ25=кабазитаксел 25 mg/m^2 ,

PRED=преднизон/преднизолон



CI=доверителен интервал, LCI=долна граница на доверителния интервал, UCI=горна граница на доверителния интервал

а Коефициент на риска е оценен чрез регресионен модел на Кокс за пропорционалност на рисковете. Коефициент на риска < 1 показва по-нисък риск при кабазитаксел 20 mg/m² спрямо 25 mg/m².

Профилът на безопасност на кабазитаксел 25 mg/m², наблюдаван в проучване EFC11785, е подобен количествено и качествено на този, наблюдаван в проучването EFC6193. Проучването EFC11785 демонстрира по-добър профил на безопасност за кабазитаксел при доза 20 mg/m².

Таблица 5 - Резюме на данните за безопасност в рамото на кабазитаксел 25 mg/m² спрямо рамото на кабазитаксел 20 mg/m² в проучването EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Медиана на броя цикли/ медиана на продължителността на лечение	6/18 седмици	7/21 седмици
Брой пациенти с редукция на дозата n (%)		25 - 20 mg/m ² : 128 (21,5%)
	20 - 15 mg/m ² : 58 (10,0%)	20 - 15 mg/m ² : 19 (3,2%)
	15 - 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	15 - 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Всички степени на нежелани реакции^a (%)		
Диария	30,7	39,8
Гадене	24,5	32,1
Умора	24,7	27,1
Хематурия	14,1	20,8
Астения	15,3	19,7
Намален апетит	13,1	18,5
Повръщане	14,5	18,2
Констипация	17,6	18,0
Болка в гърба	11,0	13,9
Клиничана неутропения	3,1	10,9
Инфекция на пикочните пътища	6,9	10,8
Периферна сензорна невропатия	6,6	10,6
Дисгеузия	7,1	10,6



Степен ≥ 3 нежелани реакции^б (%)		
Клинична невропатия	2,4	9,6
Фебрилна невропатия	2,1	9,2
Хематологични отклонения^в (%)		
Степен ≥ 3 неутропения	41,8	73,3
Степен ≥ 3 анемия	9,9	13,7
Степен ≥ 3 тромбоцитопения	2,6	4,2

CBZ20=кабазитаксел 20 mg/m², CBZ25=кабазитаксел 25 mg/m², PRED=преднизон/преднизолон

^а Всички степени на нежелани реакции с честота по-висока от 10%

^б Степен ≥ 3 нежелани реакции с честота по-висока от 5%

^в Въз основа на лабораторни стойности

В едно проспективно, многонационално, рандомизирано, контролирано с активно вещество, открито проучване фаза IV (LPS14201/проучване CARD) 255 пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата (mCRPC), лекувани преди това в произволен ред със схема, съдържаща доцетаксел и с AR-таргетно средство (абиратерон или ензалутамид, с прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца от началото на лечението), са рандомизирани да получават кабазитаксел 25 mg/m² на всеки 3 седмици плюс преднизон/преднизолон 10 mg дневно (n = 129) или AR-таргетни средства (абиратерон 1000 mg веднъж дневно плюс преднизон/преднизолон 5 mg два пъти дневно или ензалутамид 160 mg веднъж дневно) (n = 126). Рентгенографски оценената преживяемост без прогресия (rPFS), определена от Работната група за рак на простатата-2 (Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2), е била първичната крайна точка. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост, преживяемост без прогресия, PSA отговор и туморен отговор.

Демографските и изходните характеристики са балансирани между групите на лечение. На изходно ниво, общата медиана на възрастта е 70 години, 95% от пациентите са имали ECOG PS от 0 до 1, с медиана на Gleason скор 8. Шестдесет и един процента (61%) от пациентите са имали предшестващо лечение с AR-таргетно средство след предшестваща схема с доцетаксел.

Проучването е постигнало своята първична крайна точка: rPFS е значително по-дълга при кабазитаксел в сравнение с AR-таргетно средство (съответно 8,0 месеца спрямо 3,7 месеца), с 46% намаляване на риска от прогресия (рентгенографски оценена) в сравнение с AR-таргетно средство (вж. таблица 6 и фигура 2).

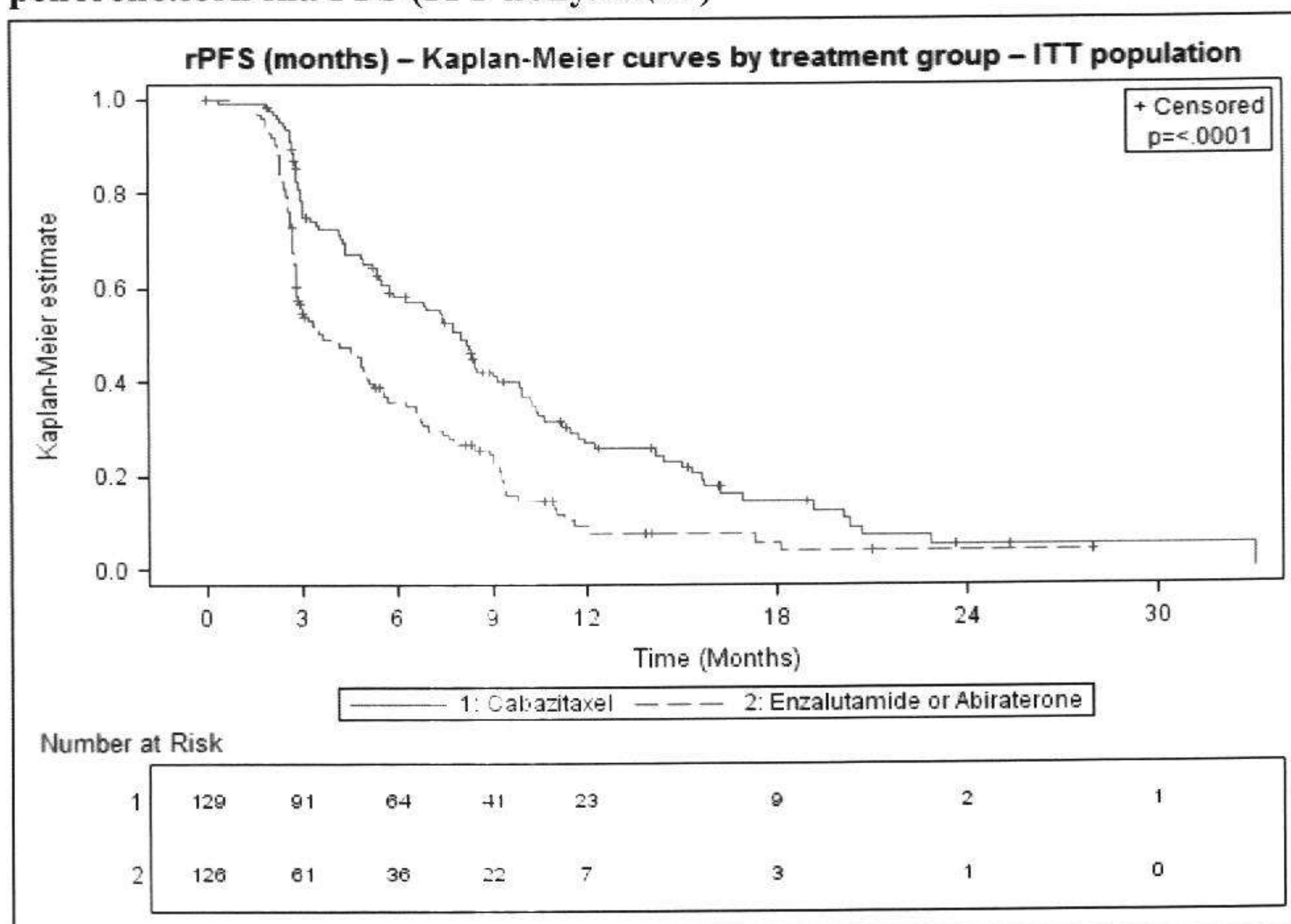


Таблица 6 Ефикасност на кабазитаксел при CARD - проучване при лечение на пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата (intent-to-treat анализ) – преживяемост без рентгенологична прогресия (rPFS)

	Кабазитаксел + преднизон /преднизолон+ G-CSF	AR-таргетно средство: Абиратерон + преднизон / преднизолон или ензалутамид
	n=129	n=126
Брой събития към крайната дата (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Медиана на rPFS (месеци) (95% CI)	8,0 (5,7 до 9,2)	3,7 (2,8 до 5,1)
Съотношение на риск (HR) (95% CI)	0,54 (0,40 до 0,73)	
р-стойност ¹	<0,0001	

¹ стратифициран log-rank тест, праг на значимост = 0,05

Фигура 2 Първична крайна точка: Крива на Каплан-Майер (Kaplan Meier) на рентгенологична PFS (ITT популация)



Маркировките показват цензурирани данни

Планираните анализи на подгрупи за rPFS, базирани на фактори на стратификация при рандомизацията, дават коефициент на риск 0,61 (95% CI: 0,39 до 0,96) при пациенти, които са получавали предварително AR-таргетно средство преди доцетаксел и коефициент на риск 0,48



(95% CI: 0,32 до 0,70) при пациенти, които са получавали предварително AR-таргетно средство след доцетаксел.

Кабазитаксел показва статистическо превъзходство по отношение на AR-таргетните компаратори за всяка от алфа-защитените ключови вторични крайни точки, включително обща преживяемост (13,6 месеца за рамото на кабазитаксел спрямо 11,0 месеца за рамото с AR-таргетно средство, HR 0,64, 95% CI: 0,46 до 0,89; $p = 0,008$), преживяемост без прогресия (4,4 месеца за рамото на кабазитаксел спрямо 2,7 месеца за рамото с AR-таргетно средство, HR 0,52; 95% CI: 0,40 до 0,68), потвърден PSA отговор (36,3% за рамото на кабазитаксел спрямо 14,3% за рамото с AR-таргетно средство, $p = 0,0003$) и най-добър туморен отговор (36,5% за рамото на кабазитаксел спрямо 11,5% за рамото с AR-таргетно средство, $p = 0,004$).

Профилът на безопасност на кабазитаксел 25 mg/m², наблюдаван в проучването CARD, като цяло съответства на този, наблюдаван в проучванията TROPIC и PROSELICA (вж. точка 4.8).

Честотата на степен ≥ 3 нежелани събития е 53,2% в рамото на кабазитаксел спрямо 46,0% в рамото с AR-таргетно средство. Честотата на степен ≥ 3 сериозни нежелани събития е 31,7% в рамото на кабазитаксел спрямо 37,1% в рамото с AR-таргетно средство. Честотата на пациентите, които окончателно са преустановили изпитваното лечение поради нежелани събития, е 19,8% в рамото на кабазитаксел спрямо 8,1% в рамото с AR-таргетно средство. Честотата на пациентите с нежелани събития, водещи до смърт, е 5,6% в рамото на кабазитаксел спрямо 10,5% в рамото с AR-таргетно средство.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с кабазитаксел във всички подгрупи на педиатричната популация при показанието рак на простатата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Кабазитаксел е оценен в открито, многоцентрово проучване фаза 1/2, проведено при общо 39 педиатрични пациенти (на възраст между 4 и 18 години за фаза 1 частта от проучването и между 3 и 16 години за фаза 2 частта от проучването). Във фаза 2 частта не се доказва ефикасност на кабазитаксел като монотерапия в педиатричната популация с рецидивиращ или рефрактерен дифузен глиом на мозъчния ствол (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) и високостепенен глиом (high grade glioma, HGG), лекувани с доза от 30 mg/m².

5.2 Фармакокинетични свойства

Извършен е популационен фармакокинетичен анализ при 170 пациенти, включително пациенти с авансирани солидни тумори ($n=69$), метастатичен рак на гърдата ($n=34$) и метастатичен рак на простатата ($n=67$). Тези пациенти са приемали кабазитаксел в дози от 10 до 30 mg/m² седмично или на всеки 3 седмици.

Абсорбция

След едночасово интравенозно приложение на 25 mg/m² кабазитаксел при пациенти с метастатичен рак на простатата ($n=67$), C_{max} е 226 ng/ml (коефициент на вариация (CV): 107%) и е достигната в края на едночасовата инфузия (T_{max}). Средната AUC е 991 ng.h/ml (CV: 34%). Не е наблюдавано голямо отклонение в дозовата пропорционалност от 10 до 30 mg/m² при пациенти с авансирани солидни тумори ($n=126$).



Разпределение

Обемът на разпределение (V_{ss}) е 4 870 l (2 640 l/m² за пациент със средна телесна повърхност 1,84 m²) в стационарно състояние.

In vitro свързването на кабазитаксел с човешките серумни протеини е 89-92% и не се насища до 50,000 ng/ml, което обхваща максималната концентрация, наблюдавана в клинични проучвания. Кабазитаксел се свързва основно с човешкия серумен албумин (82,0%) и с липопротеините (87,9% за HDL, 69,8% за LDL и 55,8% за VLDL). *In vitro* съотношенията на кръвна към плазмена концентрация в човешката кръв, които са в границите от 0,90 до 0,99 показват, че кабазитаксел се разпределя еднакво между кръвта и плазмата.

Биотрансформация

Кабазитаксел се метаболизира екстензивно в черния дроб (>95%), главно чрез CYP3A изоензима (80% до 90%). Кабазитаксел е основното циркулиращо съединение в човешката плазма. В плазмата са открити седем метаболита (включително 3 активни метаболита в следствие на О-деметиране), като основният представлява 5% от експозицията на основното вещество. Около 20 метаболита на кабазитаксел се екскретират с урината и фецеса. Въз основа на *in vitro* проучвания, потенциалният риск за инхибиране от кабазитаксел в клинично значими концентрации е възможен за лекарствени продукти, основно субстрати на CYP3A.

Клинично проучване обаче показва, че кабазитаксел (25 mg/m² приложен като еднократна 1-часова инфузия), не променя плазмените нива на мидазолам, който е изследван субстрат на CYP3A. Поради това, едновременното приложение в терапевтични дози на субстрати на CYP3A с кабазитаксел при пациенти, не се очаква да има клинично значение.

Няма потенциален риск за инхибиране на лекарствени продукти, които са субстрати на други CYP ензими (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 и 2D6), също така няма потенциален риск за индукция от кабазитаксел на лекарствени продукти, субстрати на CYP1A, CYP2C9 и CYP3A. Кабазитаксел не инхибира *in vitro* основния път на биотрансформация на варфарин в 7-хидроксиварфарин, което се медира от CYP2C9. Следователно не се очакват фармакокинетични взаимодействия на кабазитаксел с варфарин *in vivo*.

In vitro кабазитаксел не инхибира Multidrug-Resistant Proteins (MRP): MRP1 и MRP2 или органичния катионен транспортер (OCT1). Кабазитаксел инхибира транспортирането на Рглицопротеина (PgP) (дигоксин, винбластин), Breast-Cancer-Resistant-Proteins (BCRP) (метотрексат) и транспортирания полипептид на органични аниони OATP1B3 (ССК8) в концентрации най-малко 15 пъти от наблюдаваните в клинични условия, докато инхибирането на транспорта на OATP1B1 (естрадиол 17β-глюкуронид) е в концентрации само 5 пъти от наблюдаваните в клинични условия. Следователно рискът за взаимодействие *in vivo* със субстрати на MRP, OCT1, PgP, BCRP и OATP1B3 в доза 25 mg/m² е малко вероятен. Възможен е риск за взаимодействие с OATP1B1 транспортер, особено по време на инфузията (1 час) и до 20 минути след края на инфузията (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След едночасова интравенозна инфузия на маркиран ¹⁴C кабазитаксел в доза 25 mg/m² при пациенти, приблизително 80% от приложената доза се елиминира в рамките на 2 седмици.



Кабазитаксел основно се екскретира чрез фецеса като множество метаболити (76% от дозата), докато бъбречната екскреция на кабазитаксел и метаболитите е по-малко от 4% от дозата (2,3% като непроменен лекарствен продукт в урината).

Кабазитаксел има висок плазмен клирънс от 48,5 l/h (26,4 l/h/m² за пациент със средна телесна повърхност 1,84 m²) и дълъг терминален полуживот 95 часа.

Специални популации

Старческа възраст

В популационен фармакокинетичен анализ при 70 пациенти на възраст 65 и повече години (57 от 65 до 75 и 13 пациенти над 75 години) не е наблюдавано влияние на възрастта върху фармакокинетиката на кабазитаксел.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кабазитаксел при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени.

Чернодробно увреждане

Кабазитаксел се елиминира основно чрез чернодробен метаболизъм.

Специално проучване при 43 онкологични пациенти с чернодробно увреждане не показва влияние на лекото (общ билирубин >1 до ≤1,5 пъти ГГН или AST >1,5 пъти ГГН) или умерено (общ билирубин >1,5 до ≤3,0 пъти ГГН) чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на кабазитаксел. Максималната поносима доза (МПД) на кабазитаксел е съответно 20 mg/m² и 15 mg/m².

При 3 пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин >3 пъти ГГН) е наблюдавано 39% намаление на клирънса в сравнение с пациенти с леко чернодробно увреждане, което показва известно влияние на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на кабазитаксел. Не е установена МПД на кабазитаксел при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Въз основа на данните за безопасност и поносимост, дозата на кабазитаксел трябва да се намали при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4). Кабазитаксел е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Екскрецията на кабазитаксел през бъбреците е минимална (2,3% от дозата). Популационен фармакокинетичен анализ, извършен при 170 пациенти, включващ 14 пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс в границите от 30 до 50 ml/min) и 59 пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс в границите от 50 до 80 ml/min) показва, че лекото до умерено бъбречно увреждане няма значими ефекти върху фармакокинетиката на кабазитаксел. Това е потвърдено от специално сравнително фармакокинетично проучване при пациенти със солидни тумори с нормална бъбречна функция (8 пациенти), умерено (8 пациенти) и тежко (9 пациенти) бъбречно увреждане, които са получили няколко цикъла кабазитаксел като единична интравенозна инфузия до 25 mg/m².



5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, но са наблюдавани при кучета след еднократна доза, 5-дневно и седмично прилагане при нива на експозиция, по-ниски от нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, са артериоларна/периартериоларна некроза в черния дроб, хиперплазия на жлъчните каналчета и/или хепатоцелуларна некроза (вж. точка 4.2).

Нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, но са наблюдавани при плъхове по време на проучвания за токсичност при многократно прилагане, при нива на експозиция, по-високи от нивата на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, са нарушения на очите, характеризиращи се със субкапсуларно помътняване/дегенерация на лещата. Тези ефекти са били частично обратими след 8 седмици.

Проучвания за карциногенност не са провеждани с кабазитаксел.

Кабазитаксел не индуцира мутации при бактериален тест за обратими мутации (тест на Ames). Не е кластогенен при *in vitro* тест в човешки лимфоцити (няма индукция на структурни хромозомни аберации, но се увеличава броят на полиплоидните клетки) и индуцира увеличение на микроядрата в *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове. Тези генотоксични находки (по анеугенен механизъм) са присъщи за фармакологичното действие на съединението (инхибиране на тубулиновата деполимеризация).

Кабазитаксел не повлиява чифтосването или фертилитета при третираните мъжки плъхове.

Въпреки това при проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана дегенерация на семенните везикули и атрофия на семенните каналчета в тестисите при плъхове и дегенерация на тестисите (минимална некроза на единични епителни клетки в епидидима) при кучета. Експозициите при животни са били подобни или по-ниски от тези, наблюдавани при хора, получаващи клинично значими дози кабазитаксел.

Кабазитаксел индуцира ембриофетална токсичност при женски плъхове, третираните интравенозно веднъж дневно от гестационен ден 6 до 17, свързана с токсичност за майката и състояща се в фетална смърт и намалено средно фетално тегло, асоциирано със забавяне на скелетната осификация. Експозициите при животни са били по-ниски от тези, наблюдавани при хора, получаващи клинично значими дози кабазитаксел. Кабазитаксел преминава плацентарната бариера при плъхове.

При плъхове кабазитаксел и неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко в количество до 1,5% от приложената доза в продължение на 24 часа.



Оценка на риска за околната среда (ERA)

Резултатите от проучванията за оценка на риска за околната среда показват че кабазитаксел няма да причини сериозен риск за водната среда (вж. точка 6.6 за изхвърлянето на неизползвания лекарствен продукт).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Концентрат

полисорбат 80

лимонена киселина

Разтворител етанол

96%

вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Да не се използват инфузионни PVC контейнери или полиуретанови комплекти за инфузия за приготвяне и приложение на инфузионния разтвор.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години.

След отваряне

Флаконите с концентрат и разтворител трябва да се използват веднага. Ако не се използват веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба, са отговорност на потребителя.

След първоначално разреждане на концентрата с разтворителя

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 1 час при стайна температура (15°C-30°C). От микробиологична гледна точка сместа концентрат-разтворител трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

След крайно разреждане в инфузионния сак/бутилка

Доказана е химична и физична стабилност на инфузионния разтвор за 8 часа при стайна температура (включително и 1 час време за инфузията) и за 24 часа при съхранение в хладилник (включително и 1 час време за инфузията).

От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C - 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

За условията на съхранение след отваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

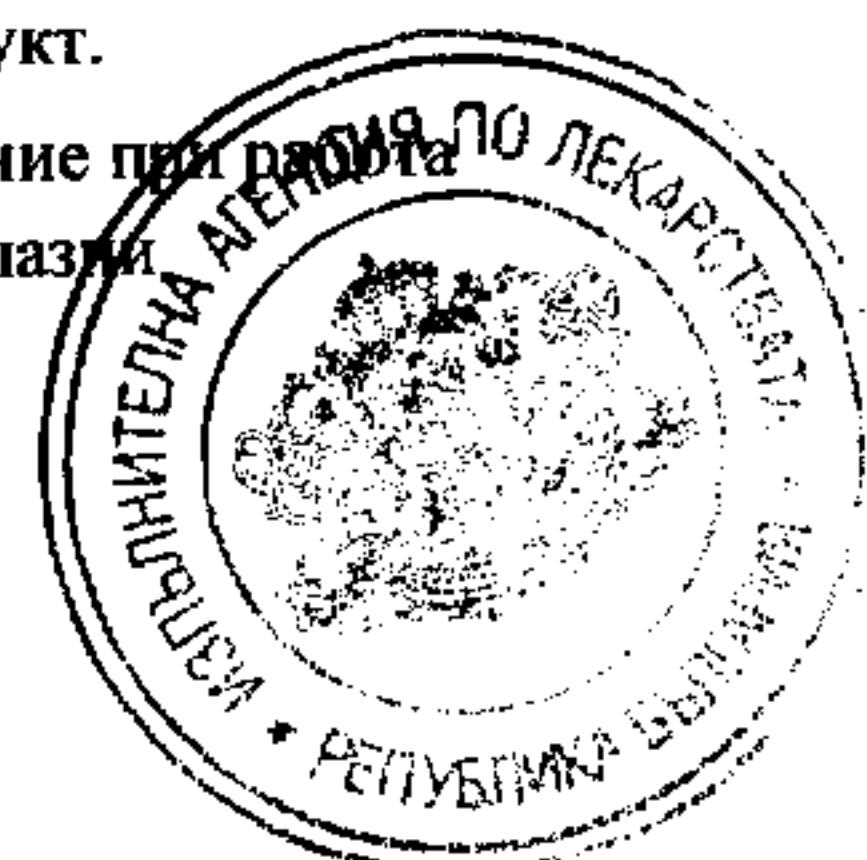
Една опаковка съдържа един флакон с концентрат и един флакон с разтворител:

- Концентрат: 1,5 ml концентрат в 15 ml цилиндричен флакон от прозрачно стъкло (тип I), затворен с 20 mm сива хлоробутилова флуоротех покрита гумена запушалка, 20 mm алуминиева отделяща се обкатка с отчупващо се капаче. Всеки флакон съдържа 60 mg кабазитаксел на 1,5 ml номинален обем (обем на напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml). Този обем на напълване е установен при разработването на ЕЛЕБЕР, за да се компенсира загубата на течност при приготвяне на премикса. Това гарантира, че след разреждане с цялото съдържание на придружаващия разтворител за ЕЛЕБЕР, е наличен минимален обем 6 ml, който може да се изтегли от премикса, съдържащ 10 mg/ml ЕЛЕБЕР, което съответства на обявеното количество от 60 mg на флакон.
- Разтворител: 4,5 ml разтворител в 15 ml цилиндричен флакон от прозрачно стъкло (тип I), затворен с 20 mm сива хлоробутилова флуоротех покрита гумена запушалка, 20 mm алуминиева отделяща се обкатка с отчупващо се капаче. Всеки флакон съдържа 4,5 ml номинален обем (обем на напълване: 5,67 ml). Този обем на напълване е установен при разработването и гарантира, че след добавяне на цялото съдържание на флакона с разтворител към съдържанието на флакона с ЕЛЕБЕР 60 mg концентрат, концентрацията на премиксния разтвор е 10 mg/ml ЕЛЕБЕР.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ЕЛЕБЕР трябва да се приготвя и прилага само от персонал, обучен за работа с цитотоксични средства. Бременни жени от персонала не трябва да работят с лекарствения продукт.

Както и при другите антинеопластични средства, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на ЕЛЕБЕР, като се има предвид използването на предпазни



устройства, персонални предпазни средства (например ръкавици) и процедури за приготвяне. Ако на някой етап от работата ЕЛЕБЕР влезе в контакт с кожата, измийте я незабавно и обилно с вода и сапун. Ако влезе в контакт с лигавици, измийте ги незабавно и обилно с вода.

Винаги разреждайте концентрата за инфузионен разтвор с **целия** предоставен разтворител преди да го прибавите към инфузионния разтвор.

Прочетете **ЦЕЛИЯ** раздел внимателно, преди смесване и разреждане. ЕЛЕБЕР изисква **ДВЕ** разреждания преди приложение. Следвайте инструкциите за приготвяне, посочени по-долу.

Забележка: Както ЕЛЕБЕР 60 mg/1,5 ml флакон с концентрат (обем на напълване: 73,2 mg кабазитаксел/1,83 ml) така и флаконът с разтворител (обем на напълване: 5,67 ml) съдържат допълнителен обем, за да се компенсира загубата на течност по време на приготвянето. Този допълнителен обем гарантира, че след разреждане с **ЦЯЛОТО** съдържание на придружаващия разтворител, се получава разтвор, съдържащ 10 mg/ml кабазитаксел.

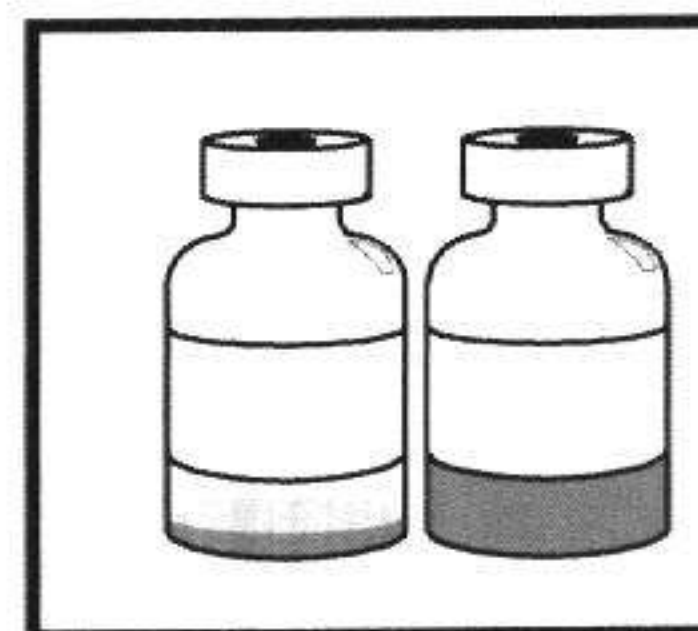
За приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се извърши по асептичен начин следният двустепенен процес на разреждане.

Стъпка 1: Начално разреждане на концентрата за инфузионен разтвор с предоставения разтворител.

Стъпка 1.1

Огледайте флакона с концентрат и предоставения разтворител.

Концентрираният разтвор и разтворителят трябва да са бистри.

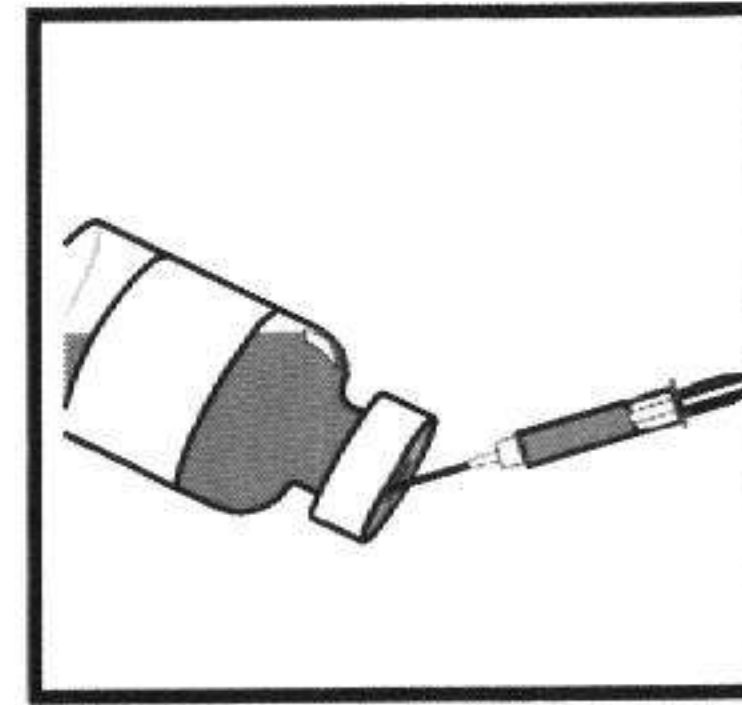


Флакон с концентрат	Флакон с разтворител
---------------------	----------------------



Стъпка 1.2

С помощта на спринцовка, снабдена с игла, асептично изтеглете **цялото** съдържание на предоставения разтворител чрез частично обръщане на флакона.



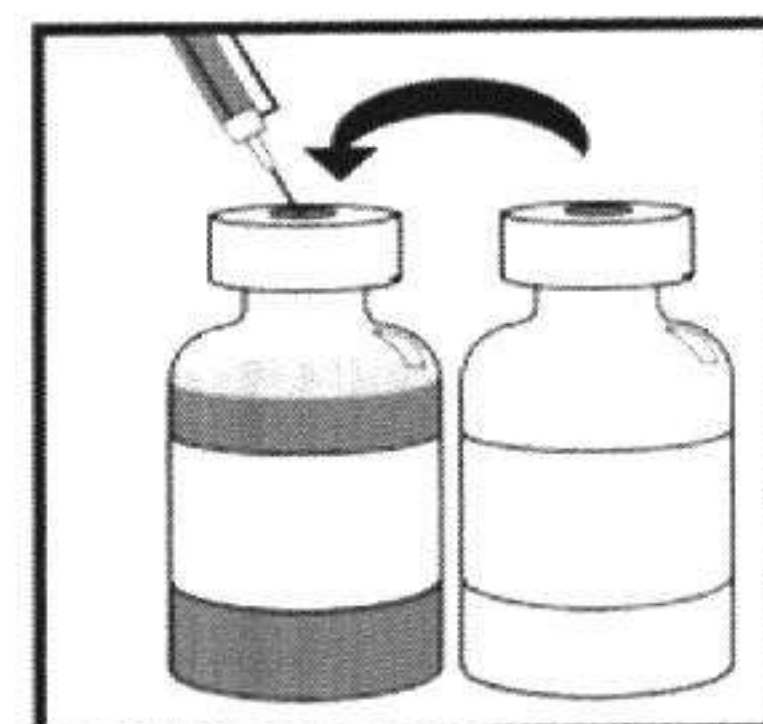
Флакон с
разтворител

Стъпка 1.3

Инжектирайте **цялото** съдържание в съответния флакон с концентрат.

За да се ограничи колкото е възможно образуването на пяна при инжектиране на разтворителя, насочете иглата към вътрешната стена на флакона с концентрат и инжектирайте бавно.

След разтваряне, полученият разтвор съдържа 10 mg/ml кабазитаксел.

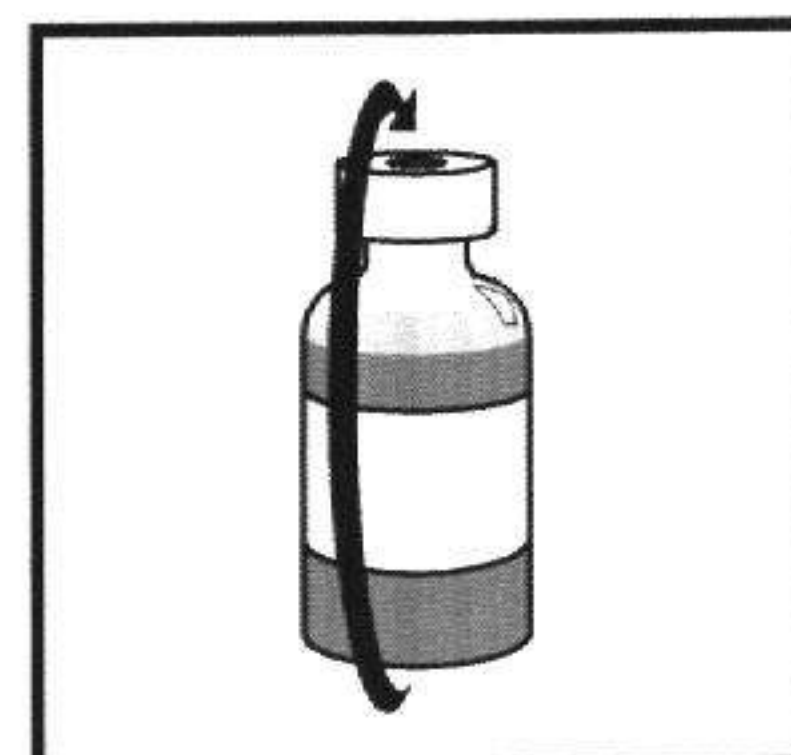


Смес концентрат-
разтворител
10 mg/ml

Флакон с
разтворител

Стъпка 1.4

Махнете спринцовката и иглата и смесете ръчно и внимателно чрез многократни обръщания, до получаване на бистър и хомогенен разтвор. Това може да отнеме приблизително 45 секунди.



Смес
концентратразтв
орител 10 mg/ml



Стъпка 1.5

Оставете този разтвор за около 5 минути и след това проверете дали разтворът е хомогенен и бистър.

Нормално е да има пяна и след този период.



Смес концентрат-разтворител
10mg/ml

Тази получена смес концентрат-разтворител съдържа 10 mg/ml кабазитаксел (минимум 6 ml обем за доставяне). Второто разреждане трябва да се направи веднага (в рамките на 1 час), както е описано в Стъпка 2.

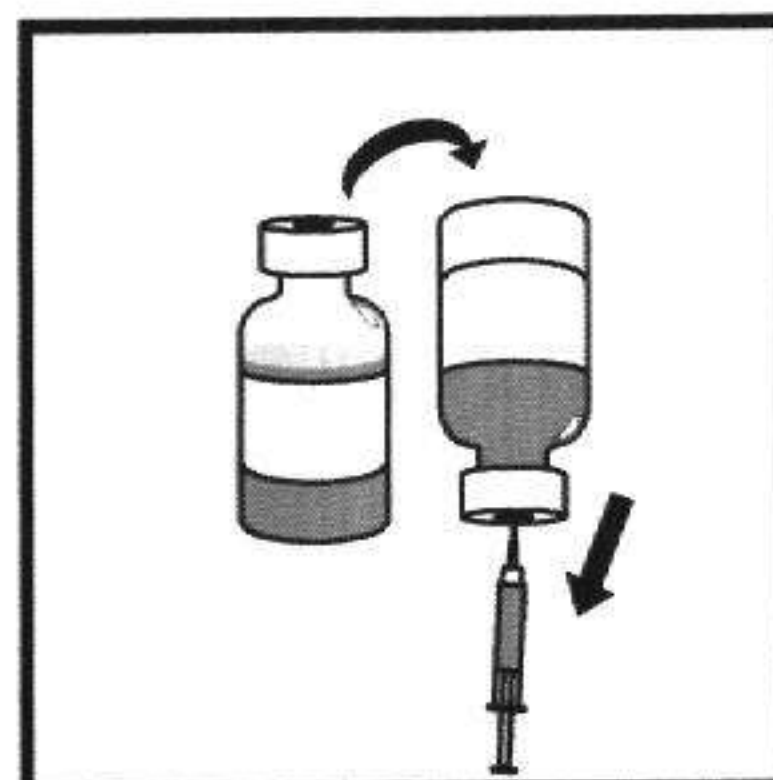
Може да е необходим повече от един флакон от сместа концентрат-разтворител, за да се приложи предписаната доза.

Стъпка 2: Второ (крайно) разреждане за инфузия

Стъпка 2.1

С помощта на градуирана спринцовка, снабдена с игла, изтеглете асептично необходимото количество от сместа концентрат-разтворител (10 mg/ml кабазитаксел). Като пример, за получаване на доза от 45 mg ЕЛЕБЕР, ще са необходими 4,5 ml от сместа концентрат-разтворител, приготвена според Стъпка 1.

Тъй като може да има пяна по стената на флакона на този разтвор след приготвянето му, описано в Стъпка 1, за предпочитане е иглата на спринцовката да се постави в средата при изтеглянето.

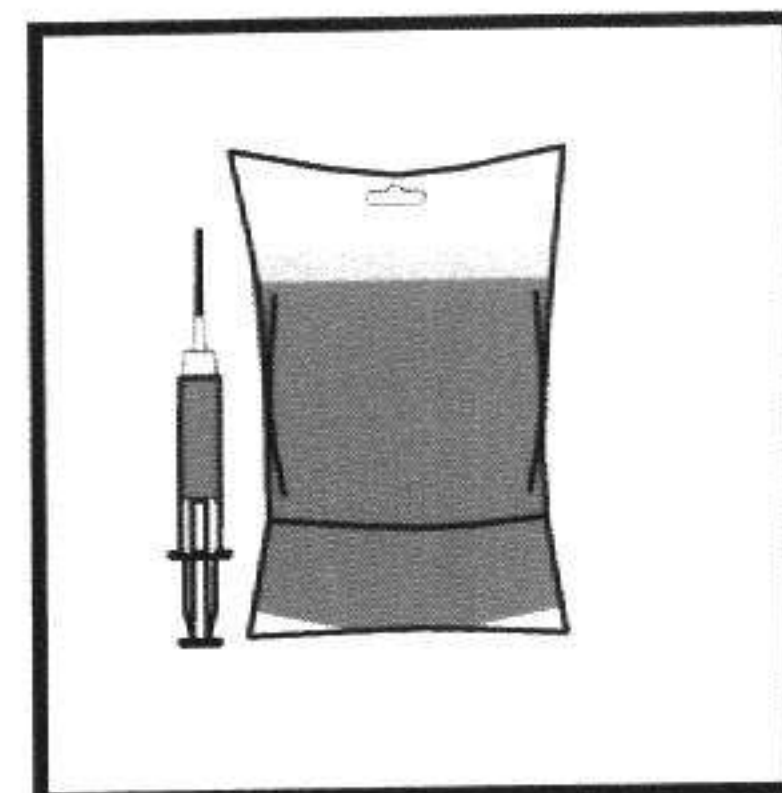


Смес концентрат-
разтворител 10 mg/ml



Стъпка 2.2

Инжектирайте в стерилен, несъдържащ PVC контейнер с 5% разтвор на глюкоза или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Концентрацията на инфузионния разтвор трябва да бъде между 0,10 mg/ml и 0,26 mg/ml.

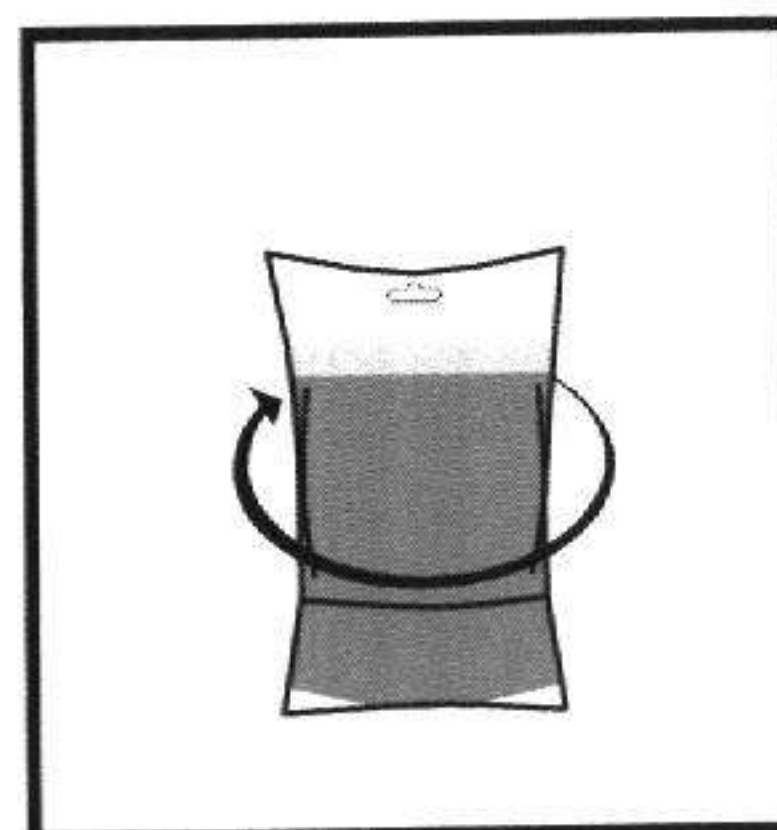


Необходимо количество
от сместа концентрат-
разтворител

5% разтвор на
глюкоза или
9 mg/ml (0.9%)
инфузионен
разтвор на натриев
хлорид infusion

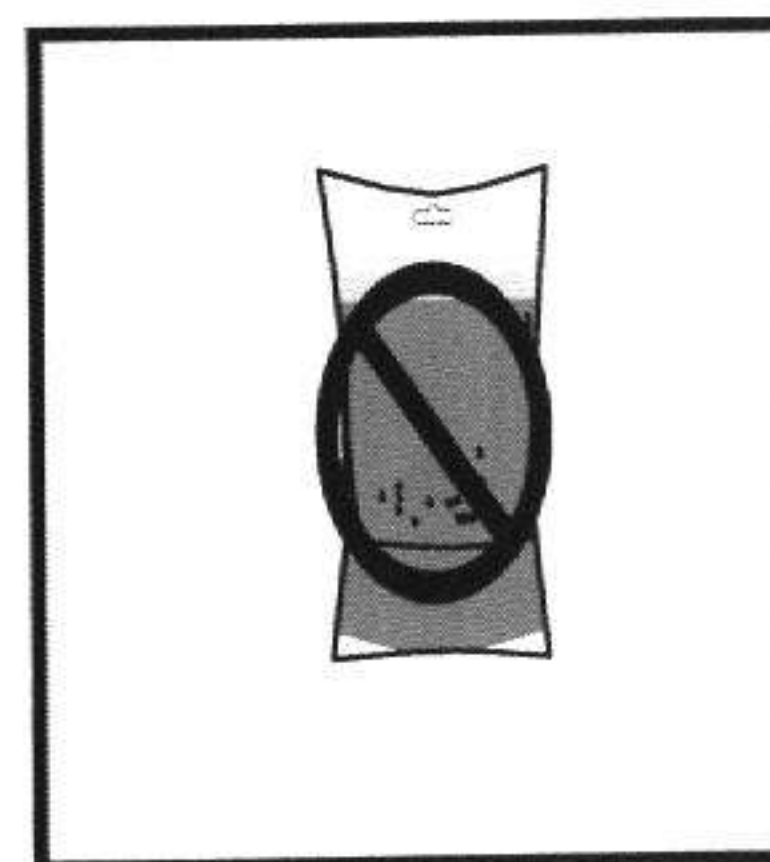
Стъпка 2.3

Отстранете спринцовката и смесете съдържанието на инфузионния сак или бутилка ръчно чрез разклащане.



Стъпка 2.4

Както при всички продукти за парентерално приложение, полученият инфузионен разтвор трябва да бъде проверен визуално преди употреба. Тъй като инфузионният разтвор е преситен, може да кристализира с течение на времето. В този случай, разтворът не трябва да се използва и трябва да се изхвърли.



Инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Въпреки това, времето на съхранение преди употреба може да бъде по-дълго при определени условия, споменати в т. 6.3.



По време на приложението се препоръчва използването на вграден филтър с номинален размер на порите 0,22 микрометра (наричан още 0,2 микрометра).

Не използвайте PVC инфузионни контейнери или полиуретанови инфузионни комплекти за приготвяне и приложение на ЕЛЕБЕР.

ЕЛЕБЕР не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен посочените.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20210280

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14.09.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.06.2023 г.

