

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кабазитаксел Сандоз 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Cabazitaxel Sandoz 10 mg/ml concentrate for solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Рег. №	20200258
Разрешение №	07-02-2025
BG/MA/MP -	67800
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа кабазитаксел монохидрат (*cabazitaxel monohydrate*), еквивалентно на 10 mg кабазитаксел (*cabazitaxel*).

Всеки флакон с 4,5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа кабазитаксел монохидрат, което съответства на 45 mg кабазитаксел.

Всеки флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа кабазитаксел монохидрат, което съответства на 60 mg кабазитаксел.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 198 mg етанол.

Всеки флакон с 4,5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 891 mg етанол (19,8% w/v).

Всеки флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1188 mg етанол (19,8% w/v).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър, безцветен до бледо жълт разтвор.

pH: 3,1 – 3,7

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Кабазитаксел Сандоз трябва да се прилага само в лечебни заведения, специализирани в цитотоксична химиотерапия и под контрола 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 Кабазитаксел Сандоз със следните интравенозни лекарствени продукти, за да се намали рискът и тежестта на свръхчувствителност:

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

Препоръчва се антиеметична профилактика, която може да бъде прилагана перорално или интравенозно, според необходимостта.

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

Дозировка

Препоръчителната доза Кабазитаксел Сандоз е 25 mg/m² приложена като едночасова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици в комбинация с преднизон или преднизолон 10 mg, прилаган перорално всеки ден по време на лечението.

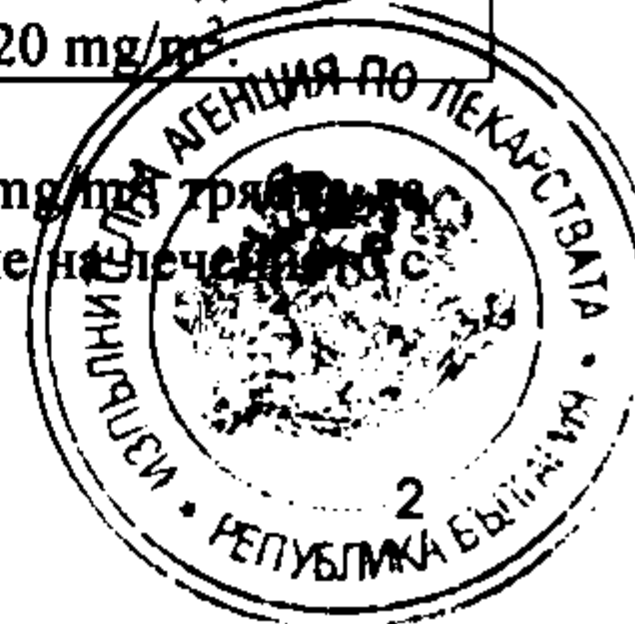
Коригиране на дозата

Дозата трябва да се коригира, ако пациентите получат следните нежелани реакции (Степените са според 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 (по-дълго от 1 седмица) въпреки подходящо лечение, включително G-CSF	Отложете лечението, докато броят на неутрофилите стане >1500 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 >1500 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 от 20 mg/m² трябва да се обмисли допълнително намаляване на дозата до 15 mg/m² или прекратяване на лечението с



Кабазитаксел Сандоз. Данните при пациенти, на които е прилагана доза под 20 mg/m², са ограничени.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Кабазитаксел се метаболизира екстензивно в черния дроб. При пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин >1 до ≤1,5 пъти над горна граница на нормата (ГГН) или аспартат аминотрансфераза (AST) >1,5 пъти над ГГН), дозата на кабазитаксел трябва да се намали до 20 mg/m². При пациенти с леко чернодробно увреждане кабазитаксел трябва да се прилага с повишено внимание и стриктно проследяване на безопасността.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (общ билирубин >1,5 до ≤ 3,0 пъти над ГГН), максималната поносима доза (МПД) е 15 mg/m². Ако се предвижда лечение при пациенти с умерено чернодробно увреждане, дозата на кабазитаксел не трябва да превишава 15 mg/m². 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 над ГГН) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с 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 (CL_{CR}) < 15 ml/min/1,73 m²), 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 специално коригиране на дозата при лечение с кабазитаксел на пациенти в старческа възраст (вж. също точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Едновременната употреба на лекарствени продукти, които са силни индуктори или силни инхибитори на CYP3A трябва да се избягва. Ако пациентите се нуждаят от едновременно приложение на силен инхибитор на CYP3A, обаче, 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 Сандоз при педиатричната популация.

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

Начин на приложение

Кабазитаксел Сандоз е за интравенозно приложение.

За указания за приготвяне и прилагане на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

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

Кабазитаксел Сандоз не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен посочените в точка 6.6.

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към кабазитаксел, към други таксани, към полисорбат 80 или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Брой на неутрофилите под $1500/\text{mm}^3$.
- Тежко чернодробно увреждане (общ билирубин >3 пъти ГГН).
- Едновременна имунизация 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 с кабазитаксел (вж. точка 4.2).

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

Костно-мозъчна супресия

Може да настъпи костно-мозъчна супресия, проявяваща се с неутропения, анемия, тромбоцитопения или панцитопения (вж. "Риск от неутропения" и "Анемия" в точка 4.4 по-долу).

Риск от неутропения

На пациентите, лекувани с кабазитаксел, може да бъде приложен профилактично G-CSF, според ръководствата на Американската асоциация по клинична онкология (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*) и/или актуалните ръководства в съответното лечебно заведение, 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, незадоволително функционално състояние, предишни епизоди на фебрилна неутропения, преходни екстензивни радиологични портове, недохранване или други тежки съпътстващи заболявания), които ги предразполагат към увеличаване на усложненията от продължителна неутропения. При употреба на G-CSF се наблюдава ограничаване на честотата и тежестта на неутропенията.

Неутропенията е най-честата нежелана реакция към 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 цикъл на лечение, за да може дозата да бъде коригирана при необходимост.

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, продължителен 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 възникне 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, лекувани с кабазитаксел са 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 периферна невропатия от степен >2 (вж. точка 4.2).

Анемия

Наблюдавана е анемия при пациенти, лекувани с кабазитаксел (вж. точка 4.8). Нивата на хемоглобин и хематокрит 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

Съобщавани са бъбречни нарушения във връзка със сепсис, тежка дехидратация поради диария, повръщане и обструктивна уропатия. Наблюдавана е бъбречна недостатъчност, включително случаи с фатален изход. В такъв случай трябва да се предприемат подходящи мерки за установяване на причината и да се проведе интензивно лечение на пациентите.

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 отделянето на урина. Лечението с кабазитаксел трябва да се прекрати в случай на влошаване на бъбречната функция до бъбречна недостатъчност $\geq$ ~~СТСАЕ 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 -годишна възраст) 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 Кабазитаксел Сандоз е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 пъти над 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 над ГГН или AST $> 1,5$ пъти над 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).

Помощни вещества

Кабазитаксел Сандоз съдържа етанол.

Флакон от 45 mg:

Този лекарствен продукт съдържа 891 mg алкохол (етанол) във всеки флакон, съдържащ 4,5 ml концентрат за инфузионен разтвор, което отговаря на 19,8 обемни %. Количеството във всеки флакон от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 22 ml бира или 9 ml вино.

Флакон от 60 mg:

Този лекарствен продукт съдържа 1188 mg алкохол (етанол) във всеки флакон, съдържащ 6 ml концентрат за инфузионен разтвор, което отговаря на 19,8 обемни %. Количеството във всеки флакон от този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 30 ml бира или 12 ml вино.

Доза от 45 mg от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg, ще доведе до експозиция към етанол от 13 mg/kg/доза, което може да доведе до повишаване на концентрацията на алкохол в кръвта с приблизително 2,2 mg/100 ml.

За сравнение, при възрастен, който пие чаша вино или 500 ml бира, концентрацията на алкохол в кръвта вероятно ще бъде около 50 mg/100 ml.



Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт не оказва никакъв забележим ефект. Въпреки това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при високо рискови групи като пациенти с чернодробно заболяване, епилепсия и пациенти с известен алкохолизъм в миналото.

Мерки за контрацепция

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).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данните от *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 20%, което съответства на повишаване на AUC с 25%. Следователно, едновременната употреба на силни CYP3A инхибитори (напр. 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 клирънса на кабазитаксел с 21%, което съответства на намаляване на AUC с 17%.

Следователно, едновременното приложение на силни CYP3A индуктори (напр. 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). Освен това пациентите трябва да се въздържат от прием на жълт кантарион.

OATP1B1

В *in vitro* условия кабазитаксел също инхибира транспортните протеини на транспортиращия 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 нейния край. 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 атенюирани ваксини при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтични средства може да доведе до тежки или фатални инфекции.

Ваксинация с жива атенюирана ваксина трябва да се избягва при пациенти на лечение с кабазитаксел. Могат да се прилагат убити или инактивирани ваксини, обаче отговорът към такива ваксини може да бъде намален.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Мерки за контрацепция

Поради генотоксичния риск на кабазитаксел (вж. точка 5.3), мъжете трябва да използват ефективен метод за 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 плацентната 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 за употреба при жени.

Кърмене

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

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че кабазитаксел 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 чрез 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.

Препоръчва се на мъжете, лекувани с кабазитаксел, да се консултират относно замразяване на сперма преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кабазитаксел има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини отпадналост и замаяване. Пациентите трябва да се посъветват да не шофират или да не работят с машини, ако получат 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 рандомизирани, отворени, контролирани проучвания (TROPIC, PROSELICA и CARD) при общо 1092 пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, които са лекувани с кабазитаксел 25 mg/m² веднъж на 3 седмици. Пациентите са получили лечение с кабазитаксел със средна продължителност от 6 до 7 цикъла.

Честотите от сборния анализ на тези 3 клинични изпитвания са представени по-долу и в табличния списък.

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 един пациент 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 8 кабазитаксел. Най-честите нежелани реакции ($> 1,0\%$), 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 системно-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 $\geq 3 = \text{Ст} \geq 3$).

Честотите са на база всички степени и са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); 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 сборен 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	Неутронения**	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)	
Нарушения на	Намален апетит	192 (17,6)			



метаболизма и храненето	Дехидратация		27 (2,5)		11 (1,0)
	Хипергликемия		11 (1,0)		7 (0,6)
	Хипокалиемия			8 (0,7)	2 (0,2)
Психични нарушения	Инсомния		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
	Нарушение на вкуса		56 (5,1)		0
	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
	Главоболие		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 мъждене		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)
	Гореци 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)
	Белодробна емболия		30 (2,7)		23 (2,1)
Стомашно-чревни нарушения	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)			14 (1,3)
	Коремна болка		105 (9,6)		14 (1,3)
	Диспепсия		53 (4,9)		14 (1,3)



	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-чревен кръвоизлив			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция		80 (7,3)		0
	Суха кожа		23 (2,1)		0
	Еритема			8 (0,7)	0
	Нарушения на ноктите		18 (1,6)		0
Нарушения на мускулно-скелетната 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)
	Мускулно-скелетна 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
	Бъбречни колики		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)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	333 (30,5)			42 (3,8)
	Астения	227 (20,8)			32 (2,9)
	Пирексия		90 (8,2)		5 (0,5)
	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)

* според лабораторни стойности

* за повече информация вижте точката по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения и свързани клинични събития

При употреба на G-CSF се наблюдава 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 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 сборния 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 фатален изход е съобщено при 1 пациент (0,3%), а сърдечен арест - при 2 пациенти (0,5%). Нито едно от тези събития не е счетено от изследователя за свързано с лечението.

Хематурия

В сборния анализ, честотата на хематурия 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 антикоагулантна терапия и терапия с



/НСПВС/ацетилсалицилова киселина са били идентифицирани в почти половината от случаите.

Други отклонения в лабораторните показатели

В сборния анализ, честотата на анемия, повишени AST, ALT и билирубин от степен ≥ 3 според отклонения в лабораторните показатели е съответно 12,0%, 1,3%, 1,0% и 0,5%.

Стомашно-чревни нарушения

Наблюдавана е появата на колит (включително ентероколит и неутропеничен ентероколит) и гастрит. Има съобщения и за стомашно-чревен кръвоизлив, 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

Популация в 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 (23,75% 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Не е известен антидот на кабазитаксел. Очакваните усложнения при предозиране са свързани с обостряне на нежеланите реакции, като костно-мозъчна супресия и стомашно-чревни нарушения.



В случай на предозиране пациентът трябва да остане за стриктно наблюдение в специализирано звено. 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 във фаза 3, рандомизирано, отворено, международно, многоцентрово проучване (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 туморна прогресия, прогресия на простно-специфичния антиген (PSA), прогресия на болката или смърт поради всякаква причина, което от тях възникне 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 за прием на кабазитаксел 25 mg/m^2 интравенозно на всеки 3 седмици в продължение на най-много 10 цикъла с преднизон или с преднизолон 10 mg дневно перорално ($n=378$), или митоксантрон 12 mg/m^2 интравенозно на всеки 3 седмици в продължение на най-много 10 цикъла с преднизон или с 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 неизмерим заобемно.



увеличаване на нивата на PSA или поява на нови лезии, и функционален статус от 0 до 2 според Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Пациентите е трябвало да имат неутрофили $>1500/\text{mm}^3$, тромбоцити $>100\,000/\text{mm}^3$, хемоглобин $>10\text{ g/dl}$, креатинин $<1,5$ пъти ГГН, общ билирубин <1 път над ГГН, AST и ALT $<1,5$ пъти над 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 функционален 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), а 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 цикли) е съответно 29,4% и 13,5% в групата на кабазитаксел и в сравнителна група.

Общата преживяемост е значително по-голяма при кабазитаксел в сравнение с митоксантрон (15,1 месеца спрямо 12,7), като с 30% е понижен рискът за смърт в сравнение с митоксантрон (вж. таблица 3 и фигура 1).

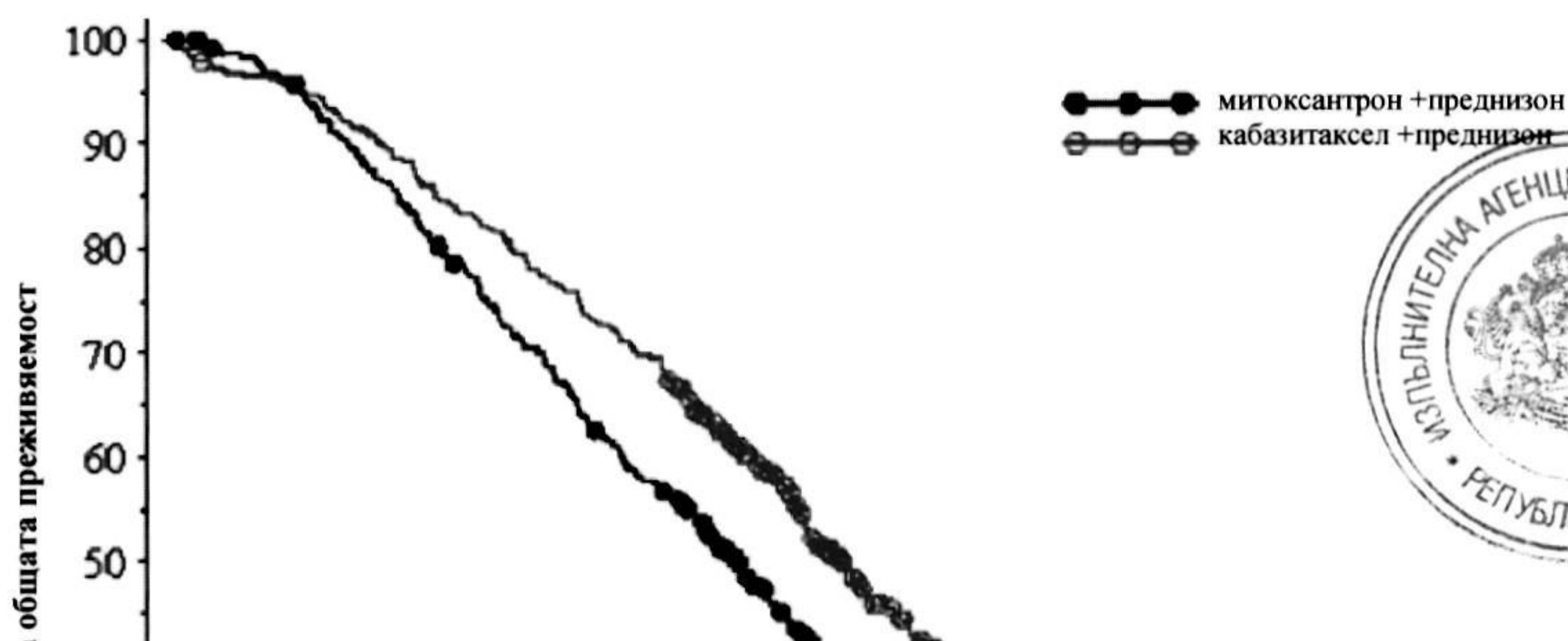
Подгрупа от 59 пациенти са получавали преди това кумулативна доза доцетаксел $<225\text{ mg/m}^2$ (29 пациенти в рамото на кабазитаксел, 30 пациенти в рамото на митоксантрон). Не се наблюдава статистически значима разлика в общата преживяемост при тази група пациенти (HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)).

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 (EFC6193) по Kaplan Meier



Брой
изложени
на риск
митоксантрон
+ преднизон
кабазитаксел
+ преднизон

Време (месеци)

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) при пациентите в рамото на митоксантрон, $p = 0,0005$.

Вторичните крайни цели на PSA са положителни в рамото на кабазитаксел. Наблюдава се медиана на прогресия на PSA 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 по отношение 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 фаза 3 многоцентрово, международно, рандомизирано, отворено проучване за неинфериорност (EFC11785) 1200 пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простата, лекувани преди това със схема на лечение, съдържаща доцетаксел, са рандомизирани за прием на кабазитаксел в доза 25 mg/m^2 ($n=602$) или 20 mg/m^2 ($n=598$). Общата преживяемост (OS) е била първичната крайна цел 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 отговор по отношение на PSA в групата на 25 mg/m^2 (42,9%) в сравнение с групата на 20 mg/m^2 (29,5%). Наблюдаван е статистически значимо повишен риск от прогресия на PSA при пациентите, приемали 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 цели (отговор по отношение на PFS, тумора или болката, прогресия на тумора или болката, и четири подкатегории на FACT-P).

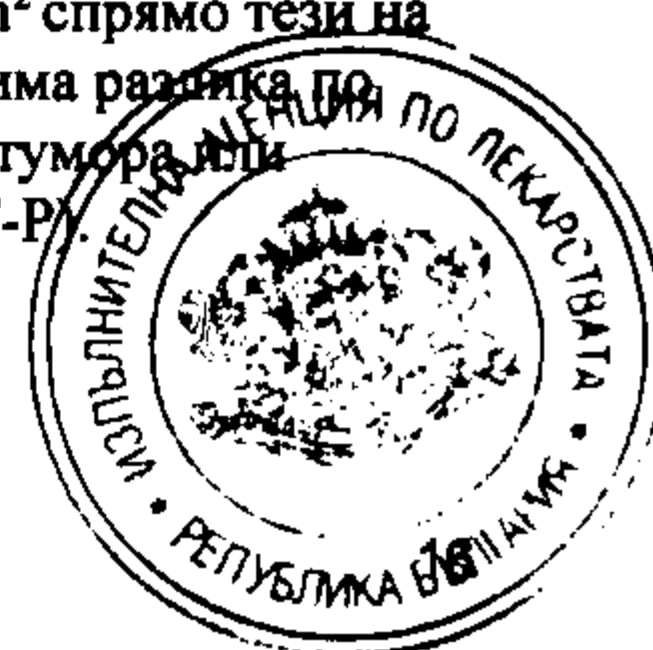


Таблица 4 - Обща преживяемост в проучването EFC11785 в рамото на кабазитаксел 25 mg/m² спрямо рамото на кабазитаксел 20 mg/m² (*Intent-to-treat analysis*) – Първична крайна цел за ефикасност

	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 до 14,88)	14,5 (13,47 до 15,28)
Коефициент на риск ^a		
спрямо CBZ25+PRED	1,024	-
1-странна 98,89% UCI	1,184	-
1-странна 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Кабазитаксел 20 mg/m², CBZ25=Кабазитаксел 25 mg/m²,

PRED=Преднизон/Преднизолон CI=доверителен интервал, LCI=долна граница на доверителния интервал, UCI=горна граница на доверителен интервал

^aКоефициент на риск 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 наблюдавания 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 намалена доза, n (%)	От 20 на 15 mg/m ² : 58 (10,0%) От 15 на 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	От 25 на 20 mg/m ² : 128 (21,5%) От 20 на 15 mg/m ² : 19 (3,2%) От 15 на 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Нежелани реакции от всички степени^a (%)		
Диария	30,7	39,8
Гадене	24,5	32,1
Отпадналост	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
Запек	17,6	18,0
Болка в гърба	11,0	13,9
Клинична 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
Нежелани реакции от степен $\geq 3^b$ (%)		
Клинична невропатия	2,4	9,6
Фебрилна невропатия	2,1	9,2
Хематологични отклонения^a (%)		
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

^a Всички степени на нежелани реакции с честота над 10%

^b Нежелани реакции от степен ≥ 3 с честота над 5%

^c Според 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 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 Сандоз 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 в проучването CARD при лечение на пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата (Intent-to-treat анализ) – рентгенографски оценена преживяемост без прогресия (rPFS)

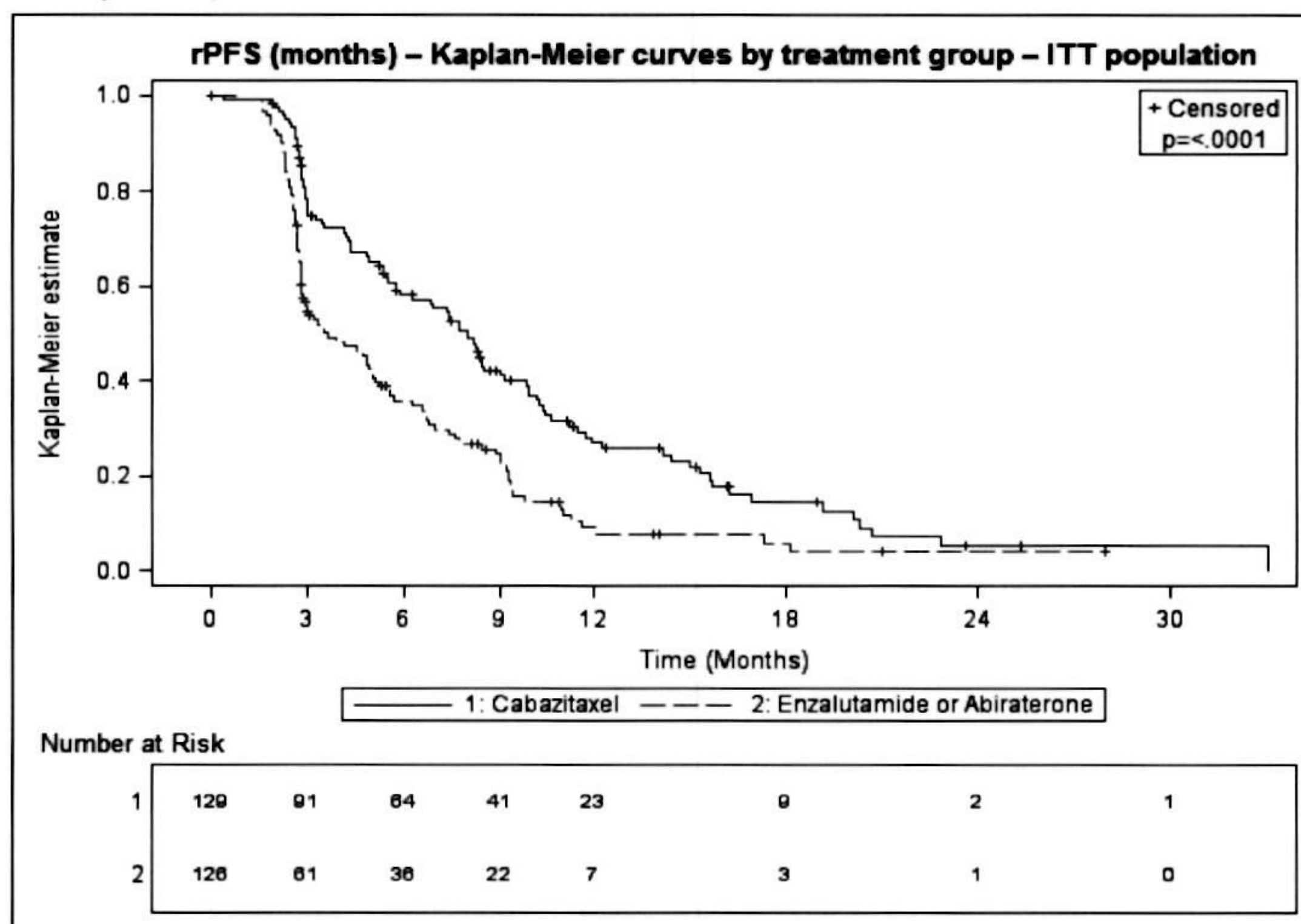
Кабазитаксел + преднизон/преднизолон + G-CSF	AR- таргетно средство: Абиратерон + преднизон/ преднизолон или
---	--



	N=129	Ензалутамид 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)
Коефициент на риска (HR) (95% CI)	0.54 (0.40 to 0.73)	
p-стойност ¹	< 0.0001	

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

Фигура 2 –Първична крайна точка: Крива на Kaplan-Meier на рентгенографски оценената 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 Сандоз показва статистическо превъзходство по отношение на AR-таргетните сравнителни лекарствени продукти за всяка от алфа-защитените ключови вторични крайни точки, включително обща преживяемост (13,6 месеца за рамото на Кабазитаксел Сандоз 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 Сандоз 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 Сандоз спрямо 14,3% за рамото с AR-таргетно средство, $p = 0,0003$) и най-добър туморен отговор (36,5% за рамото на Кабазитаксел Сандоз спрямо 11,5% за рамото с AR-таргетно средство, $p = 0,004$).



Профилът на безопасност на Кабазитаксел Сандоз 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 Сандоз спрямо 46,0% в рамото с AR-таргетно средство. Честотата на степен ≥ 3 сериозни нежелани събития е 31,7% в рамото на Кабазитаксел Сандоз 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 Сандоз 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 Сандоз 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 - във фаза 1 частта от проучването, и между 3 и 16 години - във 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 (ДГМС) и високостепенен глиом (ВСГ), лекуван с доза от 30 mg/m².

5.2 Фармакокинетични свойства

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ при 170 пациенти, включително пациенти с авансирал 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 еднократно 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 еднократна 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 авансирал солидни тумори (n=126).

Разпределение

Обемът от разпределение (V_d) е 4870 l (2640 l/m² за пациент със средна телесна повърхност 1,84 m²) в стационарно състояние.

В *in vitro* условия 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 липопротеините (87,9% за HDL, 69,8% за LDL и 55,8% за VLDL). Съотношенията на кръвна към плазмена концентрация в човешка кръв в *in vitro* условия, 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 вследствие на О-деметиране), като основният представлява 5% от експозицията на основното вещество. Около 20 метаболита на кабазитаксел се екскретират с урината и фецеса.

Според данните от *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, не се очаква едновременното приложение в терапевтични дози на субстрати на CYP3A с кабазитаксел при пациенти 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 в *in vitro* условия 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*. В *in vitro* условия кабазитаксел не инхибира протеините, свързани с мултилекарствена резистентност (MRP): MRP1 и MRP2 или органичния катионен транспортер (*Organic Cation Transporter (OCT1)*). Кабазитаксел инхибира транспортирането на Р-гликопротеина (Pgp) (дигоксин, винбластин), протеина на резистентност към рака на гърдата (BCRP) (метотрексат) и транспортирания полипептид на органични аниони OATP1B3 (ССК8) в концентрации най-малко 15 пъти над наблюдаваните в клинични условия, докато инхибирането на транспорта на OATP1B1 (естрадиол 17β-глюкуронид) е в концентрации само 5 пъти над наблюдаваните в клинични условия. Следователно рискът за взаимодействие в *in vivo* условия 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 нейния край (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 от 95 часа.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрични пациенти

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 $\leq 1,5$ пъти над ГГН или AST $>1,5$ пъти над ГГН) или умерено (общ билирубин $>1,5$ до $\leq 3,0$ пъти над ГГН) чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на кабазитаксел. Максималната поносима доза (МПД) на кабазитаксел е съответно 20 mg/m^2 и 15 mg/m^2 .

При 3 пациенти с тежки 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, проведен 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 не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на кабазитаксел. Това е потвърдено в 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 в доза до 25 mg/m^2 .

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежелани реакции, които не са наблюдавани при клинични проучвания, но са наблюдавани при кучета след приложение на 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, характеризирани 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 (чрез анеугенен механизъм) са присъщи за фармакологичното действие на съединението (инхибиране на тубулиновата деполимеризация).

Кабазитаксел не повлиява чифтосването или фертилитета при третирани 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).



епидидима) при кучета. Експозициите при животни са били подобни или по-ниски от тези, наблюдавани при хора след прилагане на клинично значими дози кабазитаксел.

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

При плъхове кабазитаксел и неговите метаболити се екскретират в кърмата 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 продукт).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Лимонена киселина, безводна (за корекция на pH)
Етанол, безводен
Макрогол 300

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените 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

Неотворени флакони

3 години

След първо отваряне

Флакон за многократна употреба.

След първото отваряне флаконите са стабилни до 28 дни, ако се съхраняват на стайна температура (20 - 25°C), независимо дали са защитени от светлина, или в хладилник (2 до 8°C), защитени от светлина.

След разреждане в инфузионния сак/бутилка

Химичната и физичната стабилност на инфузионния разтвор в глюкоза 5% и натриев хлорид 0,9%, при концентрации съответно 0,10 mg/ml и 0,26 mg/ml, е доказана до 3 дни при съхранение на стайна температура (20 - 25°C), независимо дали е защитен от светлина, или 7 дни при съхранение в хладилник (2 до 8°C), защитен от светлина.



От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на 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 потвърдено асептични условия.

При приложение се препоръчва употребата на филтър с номинален размер на порите 0,22 микрометра (или 0,2 микрометра).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Концентрат с обем 4,5 ml или 6 ml, в прозрачни, безцветни флакони от стъкло тип 1, със сиви запушалки от хлоробутилов каучук и флуорополимерно покритие. Флаконите са запечатани с алуминиева обкатка, с отчупващо се капаче.

Видове опаковки: 1 флакон или 5 флакона с 4,5 ml или 6 ml концентрат.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Кабазитаксел Сандоз трябва да се приготвя и прилага само от лица, обучени за работа с цитотоксични средства. Бременни жени от персонала не трябва да работят с продукта. Както при другите антинеопластични средства, е необходимо повишено внимание при работа и приготвяне на разтвори на Кабазитаксел Сандоз, като се има предвид използването на предпазни устройства, лични предпазни средства (напр. ръкавици) и процедури за приготвяне. Ако на някой етап от работата Кабазитаксел Сандоз влезе в контакт с кожата, измийте я незабавно и обилно с вода и сапун. При контакт с лигавици, измийте ги незабавно и обилно с вода.

Прочетете ЦЯЛАТА точка внимателно. За Кабазитаксел Сандоз е необходимо ЕДНО разреждане преди приложение. Следвайте указанията за приготвяне, посочени по-долу. Следната процедура за разреждане трябва да се изпълнява асептично за приготвяне на инфузионния разтвор.

Може да бъде необходим повече от един флакон с концентрат за прилагане на предписаната доза.

Разреждане за инфузия

Стъпка 1

Чрез асептична техника изтеглете необходимия обем от концентрата (10 mg/ml кабазитаксел) с помощта на градуирана спринцовка. Например за приготвяне на доза от 45 mg Кабазитаксел Сандоз ще са необходими 4,5 ml от концентрата.

Стъпка 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.

Стъпка 3

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

Стъпка 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, посочени в точка 6.3.

При приложение се препоръчва употребата на филтър с номинален размер на порите от 0,22 микрометра (или 0,2 микрометра).

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

Кабазитаксел Сандоз 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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20200258

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

Дата на първо разрешаване: 22.12.2020

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2024

