

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ELEBER 60 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă.

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat conține cabazitaxel 40 mg.

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

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

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

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon cu solvent conține etanol 100% 542,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție vâscoasă limpede, incoloră până la slab galben.

Solventul este o soluție incoloră limpede.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

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

#### Premedicație

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

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

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

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

#### Doze

Doza recomandată de ELEBER este de 25 mg/m<sup>2</sup> administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

#### Ajustarea dozelor

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

Tabelul 1 – Modificările dozei recomandate pentru reacții adverse la pacienții tratați cu cabazitaxel

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

Dacă pacienții continuă să prezinte oricare dintre aceste reacții la doza de 20 mg/m<sup>2</sup>, poate fi avută în vedere o scădere suplimentară a dozei la 15 mg/m<sup>2</sup> sau întreruperea tratamentului cu ELEBER. Datele referitoare la pacienții care utilizează doze sub 20 mg/m<sup>2</sup> sunt limitate.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență hepatică*

Cabazitaxelul este intens metabolizat în ficat. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valorile bilirubinei totale cuprinse între  $> 1$  și  $\leq 1,5$  x limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau valoarea AST  $> 1,5$  x LSVN), trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m<sup>2</sup>. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudență și sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranței.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între  $> 1,5$  și  $\leq 3,0$  x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m<sup>2</sup>. În cazul în care tratamentul este avut în vedere la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, doza de cabazitaxel nu trebuie să depășească 15 mg/m<sup>2</sup>. Cu toate acestea, pentru această doză sunt disponibile date limitate cu privire la eficacitate. Cabazitaxelul nu trebuie

administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale  $\geq 3 \times$  LSVN) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

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

#### *Vârstnici*

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

#### *Utilizarea concomitentă a medicamentelor*

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

#### *Copii și adolescenți*

Cabazitaxel nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

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

#### Mod de administrare

ELEBER este destinat administrării intravenoase.

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

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

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

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții de hipersensibilitate

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

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

#### Supresia măduvei osoase hematogene

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

#### Risc de neutropenie

Pacienților tratați cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociației Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) și/sau ghidurilor instituționale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicațiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc crescut (vârsta >65 ani, status de performanță slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutrițional deficitar sau alte comorbidități grave) care îi predispun la un risc crescut de complicații ale neutropeniei prelungite. S-a demonstrat că utilizarea G-CSF scade incidența și severitatea neutropeniei.

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la cabazitaxel (vezi pct. 4.8). Monitorizarea hemoleucogramei complete este esențială o dată pe săptămână în timpul ciclului 1 de tratament și apoi înaintea fiecărui ciclu de tratament, astfel încât doza să poată fi ajustată, dacă este necesar.

Doza trebuie redusă în cazul neutropeniei febrile sau neutropeniei prelungite în ciuda tratamentului adecvat (vezi pct. 4.2).

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

### Tulburări gastro-intestinale

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

#### *Risc de greață, vărsături, diaree și deshidratare*

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

#### *Risc de reacții gastro-intestinale grave*

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

### Neuropatie periferică

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

### Anemie

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

### Risc de insuficiență renală

Tulburările renale au fost raportate în asociere cu sepsis, deshidratare severă determinată de diaree, vărsături și uropatie obstructivă. A fost observată insuficiența renală, incluzând cazuri cu evoluție letală. Trebuie luate

măsuri adecvate pentru identificarea cauzei și pentru a trata intensiv pacienții dacă aceasta survine. Hidratarea adecvată trebuie asigurată pe toată durata tratamentului cu cabazitaxel. Pacientul trebuie sfătuit să raporteze imediat orice modificare semnificativă a volumului urinar zilnic. Creatinina serică trebuie măsurată la momentul inițial, cu fiecare hemoleucogramă și ori de câte ori pacientul raportează o modificare a eliminării urinare. Tratamentul cu cabazitaxel trebuie întrerupt în cazul oricărei degradări a funcției renale până la insuficiență renală de grad  $\geq 3$  conform CCTEA 4.0.

#### Tulburări respiratorii

Au fost raportate penumonie/pneumonită interstițială și pneumopatie interstițială, care se pot asocia cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Dacă apar simptome pulmonare noi sau dacă cele existente se agravează, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, investigați prompt și tratați corespunzător. Se recomandă întreruperea terapiei cu cabazitaxel până la stabilirea diagnosticului. Aplicarea precoce a măsurilor de susținere poate ajuta la ameliorarea afecțiunii. Trebuie evaluat cu atenție beneficiul reluării tratamentului cu cabazitaxel.

#### Risc de aritmii cardiace

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

#### Vârstnici

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

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Tratamentul cu ELEBER este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale  $> 3 \times$  LSVN) (vezi pct. 4.3 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valorile bilirubinei totale cuprinse între  $> 1$  și  $\leq 1,5 \times$  LSVN sau valoarea AST  $> 1,5 \times$  LSVN), trebuie scăzută doza (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Interacțiuni

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

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece aceștia pot scădea concentrațiile plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.5).

#### Măsură de contracepție

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

#### Excipienți

Solventul conține etanol 96% (13% v / v) (alcool), adică până la 542,4 mg etanol 100% per doză, echivalent cu 10 ml bere sau 4 ml vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte de luat în considerare.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

#### Inhibitori ai CYP3A

Administrarea repetată de ketoconazol (în doză de 400 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A, a determinat scăderea cu 20% a clearance-ului cabazitaxelului, corespunzătoare unei creșteri cu 25% a ASC. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină,

voriconazol) trebuie evitată, deoarece poate apărea creșterea concentrațiilor plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

#### Inductori CYP3A.

Administrarea repetată de rifampicină (în doză de 600 mg o dată pe zi), un inductor puternic al CYP3A, a determinat creșterea cu 21% a clearance-ului cabazitaxelului, corespunzătoare unei scăderi 7 cu 17% a ASC. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital) trebuie evitată, deoarece poate apărea scăderea concentrațiilor plasmatice ale cabazitaxelului (vezi pct. 4.2 și 4.4). În plus, pacienții trebuie să evite administrarea de preparate din plante medicinale care conțin sunătoare.

#### OATP1B1

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

#### Vaccinări

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

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Măsura de contracepție

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

#### Sarcina

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

Cabazitaxelul nu este indicat pentru utilizare la femei.

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

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

Bărbaților tratați cu cabazitaxel li se recomandă să ceară sfatul cu privire la conservarea spermei înainte de

începerea tratamentului.

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

Cabazitaxelul are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece poate provoca fatigabilitate și amețeli. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă prezintă aceste reacții adverse pe parcursul tratamentului.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării cabazitaxel în asociere cu prednison sau prednisolon a fost evaluată în cadrul a 3 studii controlate, deschise, randomizate (TROPIC, PROSELICA și CARD), la un total de 1092 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care au fost tratați cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni. Pacienții au fost tratați cu un număr median de 6 până la 7 cicluri de cabazitaxel.

Incidențele din analiza datelor cumulate provenite din cadrul acestor 3 studii sunt prezentate mai jos, precum și în lista sub formă de tabel.

Cele mai frecvente reacții adverse din toate gradele de severitate au fost anemie (99,0%), leucopenie (93,0%), neutropenie (87,9%), trombocitopenie (41,1%), diaree (42,1%), fatigabilitate (25,0%) și astenie (15,4%). Cele mai frecvente reacții adverse de grad  $\geq 3$ , care au apărut la cel puțin 5% dintre pacienți, au fost neutropenie (73,1%), leucopenie (59,5%), anemie (12,0%), neutropenie febrilă (8,0%) și diaree (4,7%). Întreruperea tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse a survenit cu frecvențe similare în cele 3 studii (18,3% în TROPIC, 19,5% în PROSELICA și 19,8% în CARD) la pacienții tratați cu cabazitaxel. Cele mai frecvente reacții adverse (>1%) care au determinat întreruperea tratamentului cu cabazitaxel au fost hematuria, fatigabilitatea și neutropenia..

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul 2 conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvențe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Intensitatea reacțiilor adverse este clasificată conform CCTEA 4.0 (grad  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Frecvențele se referă la toate gradele și sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și mai puțin frecvente ( $\geq 1 / 1000$  până la  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1 / 10.000$  la  $< 1 / 1000$ ); foarte rare ( $< 1 / 10000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimat din datele disponibile).

**Tabelul 2: Reacții adverse și modificări hematologice raportate la cabazitaxel administrat în asociere cu prednison sau prednisolon provenite din analiza datelor cumulate**

Sistem de organe	Reacție adversă	Toate gradele n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	
Infecții și infestări	Infecție neutropenică/sepsis*		48(44,4)		42 (3,8)
	Șoc septic			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulită			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infecții ale tractului urinar		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripă		22 (2,0)		0
	Cistită		22 (2,0)		2 (0,2)

	Infecții ale căilor respiratorii superioare		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidoză		11 (1,0)		0
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie <sup>a*</sup>	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemie <sup>a</sup>	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenie <sup>a</sup>	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenie <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)
	Neutropenie febrilă		87 (8,0)		87 (8,0)
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate			7 (0,6)	0
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	192 (17,6)			11 (1,0)
	Deshidratare		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglicemie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hipopotasemie			8 (0,7)	2 (0,2)
Tulburări psihice	Insomnie		45 (4,1)		0
	Anxietate		13 (1,2)		0
	Stare confuzională		12 (1,1)		2 (0,2)
	Disgeuzie		64 (5,9)		0
	Tulburări ale gustului		56 (5,1)		0
	Neuropatie periferică		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatie senzitivă periferică		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatie			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezie		46 (4,2)		0
	Hipoestezie		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Amețeli		63 (5,8)		0
	Cefalee		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargie		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Sciatică			9 (0,8)	1 (<0,1)
Tulburări oculare	Conjunctivită		11 (1,0)		0
	Hipersecreție lacrimală		22 (2,0)		0
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus			7 (0,6)	0
	Vertij		15 (1,4)		1 (<0,1)
Tulburări cardiace*	Fibrilație atrială		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahicardie		11 (1,0)		1 (<0,1)
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială		38 (3,5)		5 (0,5)
	Tromboză venoasă profundă		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensiune arterială		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hipotensiune arterială ortostatică			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Bufeuri		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Eritem facial tranzitoriu			9 (0,8)	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tuse		79 (7,2)		0
	Durere orofaringiană		26 (2,4)		1 (<0,1)



	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolie pulmonară		30 (2,7)		23 (2,1)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	460 (42,1)			51 (4,7)
	Greață	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vărsături	207 (19,0)			14 (1,3)
	Constipație	202 (18,5)			8 (0,7)
	Durere abdominală		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsie		53 (4,9)		0
	Durere abdominală superioară		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroizi		22 (2,0)		0
	Boală de reflux gastro-esofagian		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Hemoragie rectală		14 (1,3)		4 (0,4)
	Dry mouth		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensie abdominală		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatită		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrită			10 (0,9)	0
	Colită *			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforație gastrointestinală			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Hemoragie gastrointestinală			2 (0,2)	1 (<0,1)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie		80 (4,2)		0
	Xerodermie		23 (2,1)		0
	Eritem			8 (0,7)	0
	Afectare a unghiilor		18 (1,6)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Durere la nivelul extremităților		76 (7,0)		9 (0,8)
	Spasme musculare		51 (4,7)		0
	Mialgie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Dureri toracice musculo-scheletice		34 (3,1)		3 (0,3)
	Slăbiciune musculară		31 (2,8)		1 (0,2)
	Dureri în flanc		17 (1,6)		5 (0,5)

Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală acută		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuficiență renală			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disurie		52 (4,8)		0
	Colică renală		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematurie	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polachiurie		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefroză		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retenție urinară		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinență urinară		22 (2,0)		0
	Obstrucție ureterală			8 (0,7)	6 (0,5)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Dureri pelvine		20 (1,8)		5 (0,5)
General disorders and administration site conditions	Fatigabilitate	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenie	227 (20,8)			32 (2,9)
	Febră		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edeme periferice		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamație la nivelul mucoaselor		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Durere		36 (3,3)		7 (0,6)
	Durere toracică		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edeme			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Frisoane		12 (1,1)		0
	Stare generală de rău		21 (1,9)		0
Investigații diagnostice	Scădere în greutate		81 (7,4)		0
	Valoare crescută a aspartat aminotransferazei		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Valori crescute ale transaminazelor serice			7 (0,6)	1 (<0,1)

<sup>a</sup> pe baza valorilor de laborator

\* a se vedea punctul detaliat mai jos

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Neutropenie și evenimente clinice asociate*

S-a arătat că utilizarea G-CSF limitează incidența și severitatea neutropeniei (vezi pct. 4.2 și 4.4). Incidența neutropeniei de grad  $\geq 3$ , pe baza datelor de laborator, a variat în funcție de utilizarea G-CSF între 44,7% și 76,7%, cu cea mai mică incidență raportată atunci când s-a efectuat profilaxie cu G-CSF. În mod similar, incidența neutropeniei febrile de grad  $\geq 3$  a variat între 3,2% și 8,6%. Complicațiile neutropenice (inclusiv neutropenia febrilă, infecțiile neutropenice/sepsisul și colita neutropenică), care în unele cazuri au avut evoluție letală, au fost raportate la 4,0% dintre pacienți atunci când s-a utilizat profilaxia primară cu G-CSF și la 12,8% dintre pacienți în celelalte situații.

#### *Tulburări cardiace și aritmii*

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

### *Hematurie*

În analiza datelor cumulate, frecvența hematuriei de toate gradele a fost 18,8% pentru doza de 25 mg/m<sup>2</sup> (vezi pct. 5.1). În aproximativ jumătate din cazuri au fost identificate cauze multiple și greu dissociabile, atunci când au fost documentate, cum sunt progresia bolii, utilizarea mijloacelor tehnice în tratament sau diagnosticare, infecțiile sau tratamentul cu anticoagulante/ AINS/acid acetilsalicilic.

### *Alte modificări ale testelor de laborator*

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

### *Tulburări gastro-intestinale*

Au fost observate colită (inclusiv enterocolită și enterocolită neutropenică) și gastrită. De asemenea, au fost raportate hemoragii și perforații gastro-intestinale și ileus (ocluzie intestinală) (vezi pct. 4.4).

### *Tulburări respiratorii*

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

### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

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

### Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Dintre cei 1092 pacienți tratați cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m<sup>2</sup> în studiile pentru cancerul de prostată, 755 pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau peste, incluzând 238 pacienți cu vârsta peste 75 de ani. Următoarele reacții adverse non-hematologice au fost raportate la frecvențe cu  $\geq 5\%$  mai mari la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, comparativ cu pacienții mai tineri: fatigabilitate (33,5% față de 23,7%), astenie (23,7% față de 14,2%), constipație (20,4% față de 14,2%) și, respectiv, dispnee (10,3% față de 5,6%). Neutropenia (90,9% față de 81,2%) și trombocitopenia (48,8% față de 36,1%) au fost, de asemenea, cu 5% mai frecvente la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare, comparativ cu pacienții mai tineri. Neutropenia și neutropenia febrilă de grad  $\geq 3$  au fost raportate cu cea mai mare diferență între frecvențe dintre cele două grupe de vârstă (respectiv cu 14% și 4% mai mari la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani, comparativ cu pacienții  $< 65$  de ani) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu se cunoaște antidotul pentru cabazitaxel. Complicațiile posibile ale supradozajului ar putea consta în exacerbarea reacțiilor adverse, cum sunt supresia măduvei osoase și tulburările gastro-intestinale. În caz de supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată și trebuie atent monitorizat. Pacienților

trebuie să li se administreze terapie cu G-CSF cât mai curând posibil după descoperirea supradozajului. Se vor institui alte măsuri terapeutice simptomatice adecvate.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Efecte farmacodinamice

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

Supraviețuirea globală (SG) a fost criteriul final principal de eficacitate al studiului. Criteriile de evaluare secundare au inclus supraviețuirea fără progresie a bolii [SFP (definită ca perioada de timp de la randomizare până la progresia tumorii, progresia antigenului prostatic specific (PSA), progresia durerii sau decesul de orice cauză, oricare a survenit primul)], rata răspunsului tumoral pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)), progresia PSA (definită ca o creștere cu  $\geq 25\%$  a PSA la pacienții 13 non-responsivi sau  $>50\%$  la pacienții responsivi), răspunsul PSA (scăderea concentrațiilor serice ale PSA cu cel puțin  $50\%$ ), progresia durerii [evaluată utilizând scala intensității durerii prezente (IDP) din chestionarul McGill-Melzack și scorul analgeziei (SA)] și răspunsul la durere (definit ca o reducere mai mare cu 2 puncte față de mediana valorii inițiale a IDP, fără creșterea concomitentă a SA sau reducerea cu  $\geq 50\%$  în utilizarea analgezicelor față de valoarea medie inițială a SA, fără o creștere concomitentă a durerii).

Un total de 755 pacienți au fost randomizați să fie tratați fie cu cabazitaxel  $25 \text{ mg/m}^2$  administrat pe cale intravenoasă la interval de 3 săptămâni pentru maxim 10 cicluri de tratament și cu prednison sau prednisolon  $10 \text{ mg}$  zilnic pe cale orală ( $n=378$ ) sau să fie tratați cu mitoxantronă  $12 \text{ mg/m}^2$  pe cale intravenoasă la interval de 3 săptămâni pentru maxim 10 cicluri de tratament și cu prednison sau prednisolon  $10 \text{ mg}$  zilnic pe cale orală ( $n=377$ ).

Acest studiu a inclus pacienți cu vârsta peste 18 ani cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care prezintă fie boală cuantificabilă pe baza criteriilor RECIST, fie boală necuantificabilă, însoțită de creșterea concentrațiilor PSA sau apariția de noi leziuni, precum și status de performanță de la 0 la 2 conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Era necesar ca pacienții să prezinte neutrofile  $>1500/\text{mm}^3$ , trombocite  $>100000/\text{mm}^3$ , hemoglobină  $>10 \text{ g/dl}$ , creatinină  $<1,5 \times \text{LSVN}$ , bilirubină totală  $<1 \times \text{LSVN}$ , AST și ALT  $<1,5 \times \text{LSVN}$ . Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni sau pacienți cu aritmii cardiace necontrolate, angina pectorală și / sau hipertensiune nu au fost incluși în studiu.

Factorii demografici, incluzând vârsta, rasa și statusul de performanță ECOG (0 - 2), au fost echilibrați între

brațele de tratament. În grupul tratat cu cabazitaxel, media de vârstă a fost de 68 de ani, interval (46-92) iar distribuția pe rase a fost de 83,9% caucazieni, 6,9% asiatici/orientali, 5,3% subiecți de culoare și 4% alte rase.

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

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

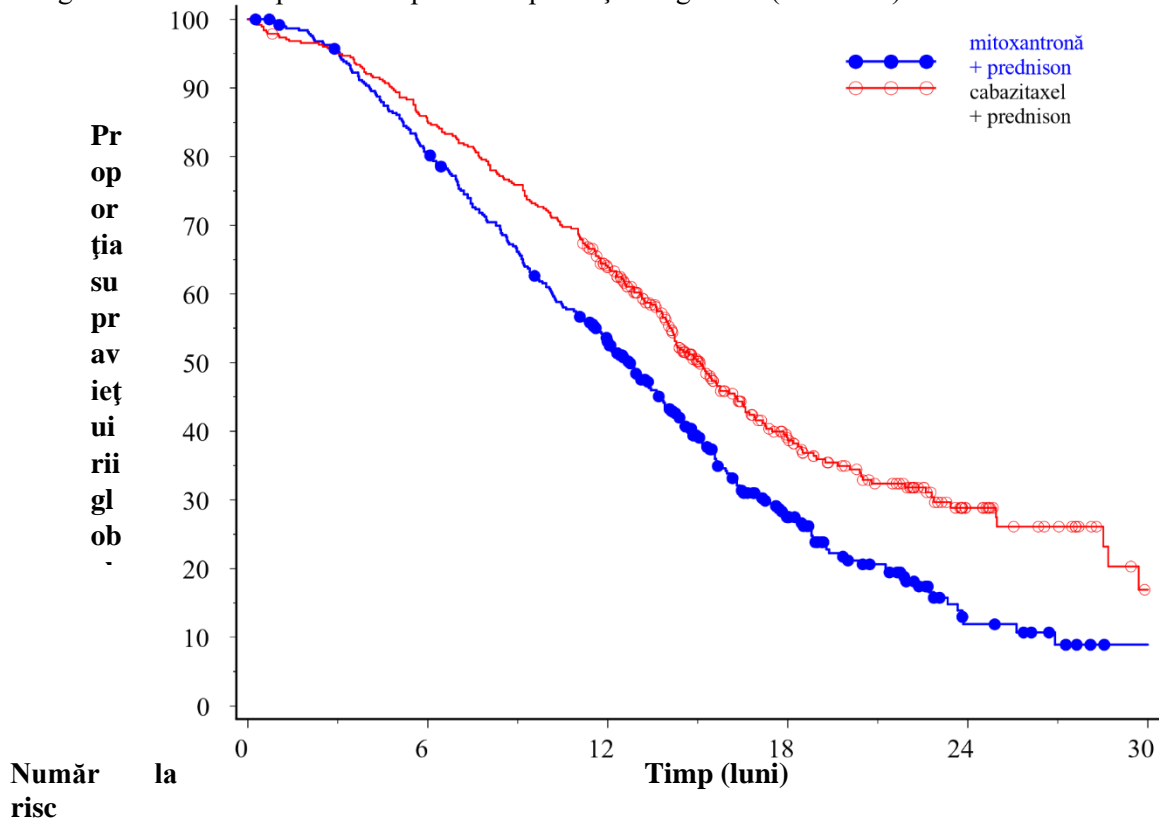
Un subgrup de 59 de pacienți a primit o doză cumulativă anterioară de docetaxel <225 mg / m<sup>2</sup> (29 de pacienți în brațul cu cabazitaxel, 30 de pacienți în brațul cu mitoxantronă). Nu a existat nicio diferență semnificativă în supraviețuirea globală la acest grup de pacienți (HR (IC 95%) 0,96 (0,49-1,86)).

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

	<b>cabazitaxel + prednison n=378</b>	<b>mitoxantrone + prednison n=377</b>
<b>Supraviețuirea globală</b>		
Numărul pacienților decedați (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Mediana supraviețuirii (luni) (ÎI 95%)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Risc relativ (RR) <sup>1</sup> (ÎI 95%)	0,70 (0,59-0,83)	
Valoarea p	<0,0001	

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

Figura 1: curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea globală (EFC6193)



mitoxantronă + prednison	377	300	188	67	11	1
cabazitaxel + prednison	378	321	231	90	28	4

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

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

Criteriile de evaluare secundare privind PSA au fost pozitive în brațul tratat cu cabazitaxel. A existat o progresie mediană a PSA de 6,4 luni (ÎÎ 95%: 5,1-7,3) la pacienții din brațul tratat cu cabazitaxel, comparativ cu 3,1 luni (ÎÎ 95%: 2,2-4,4) în brațul tratat cu mitoxantronă, RR 0,75 luni (ÎÎ 95% 0,63-0,90), p=0,0010. Răspunsul PSA a fost de 39,2% la pacienții din brațul tratat cu cabazitaxel (ÎÎ 95%: 33,9-44,5) comparativ cu 17,8% la pacienții din brațul tratat cu mitoxantronă (ÎÎ 95%: 13,7-22,0), p=0,0002.

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

Într-un studiu de fază III, deschis, randomizat, multinațional, multicentric, de non-inferioritate (studiul EFC11785), 1200 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior cu o schemă de tratament care conține docetaxel, au fost randomizați pentru administrarea cabazitaxel fie în doză de 25 mg/m<sup>2</sup> (n=602), fie în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> (n=598). Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (SG).

Studiul a atins obiectivul principal, de a demonstra non-inferioritatea dozei de cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> comparativ cu doza de 25 mg/m<sup>2</sup> (vezi tabelul 4). În grupul de tratament cu doza de 25 mg/m<sup>2</sup>, o proporție semnificativ statistic (p<0,001) mai mare de pacienți (42,9%) a prezentat un răspuns al valorilor PSA comparativ cu grupul care a utilizat doza de 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5%). La pacienții tratați cu doza de 20 mg/m<sup>2</sup> s-a constatat un risc semnificativ statistic mai mare al progresiei valorilor PSA comparativ cu grupul care a utilizat doza de 25 mg/m<sup>2</sup> (RR 1,195; ÎÎ 95%: între 1,025 și 1,393). Nu a existat nicio diferență statistică în ceea ce privește celelalte criterii finale secundare de evaluare (SFP, răspunsul tumoral și răspunsul durerii la tratament, progresia tumorală și agravarea durerii, precum și cele patru subcategorii ale FACT-P)).

**Tabelul 4 – Supraviețuirea globală în cadrul studiului EFC11785, în brațul de tratament cu cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, față de brațul de tratament cu cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> (analiza în intenție de tratament) – Criteriu final principal de evaluare a eficacității**

	<b>CBZ20+PRED n=598</b>	<b>CBZ25+PRED n=602</b>
<b>Supraviețuirea globală</b> Număr de decese, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediana supraviețuirii (luni) (ÎÎ 95%)	13,4 (între 12,19 și 14,88)	14,5 (între 13,47 și 15,28)
Risc relativ <sup>a</sup> față de CBZ25+PRED	1,024	-
LSÎÎ 98,89% unidirecțional	1,184	-
LIIÎ 95% unidirecțional	0,922	-

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=prednison/prednisolon ÎÎ=interval de încredere, LIIÎ=limita inferioară a intervalului de încredere, LSÎÎ=limita superioară a intervalului de încredere

a Riscul relativ este estimat cu ajutorul modelului Cox de regresie a riscului proporțional. O valoare < 1 a riscului relativ indică un risc mai mic pentru doza de cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, față de doza de 25 mg/m<sup>2</sup>.

Profilul de siguranță a cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> constatat în studiul EFC11785 a fost similar din punct de vedere calitativ și cantitativ cu profilul de siguranță constatat în studiul EFC6193. Studiul EFC11785 a demonstrat un profil de siguranță mai bun în cazul dozei de cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>.

**Tabelul 5 - Rezumatul datelor de siguranță pentru brațul de tratament cu cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> versus brațul de tratament cu cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> în studiul EFC11785**

	<b>CBZ20 + PRED n = 580</b>	<b>CBZ25 + PRED n = 595</b>
Numărul median de cicluri / durata mediană a tratamentului	6/18 săptămâni	7/21 săptămâni
Numărul de pacienți cu scăderea dozei n (%)		De la 25 la 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21.5%)
	De la 20 la 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10.0%)	De la 20 la 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3.2%)
	De la 15 la 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1.6%)	De la 15 la 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0.2%)
<b>Reacții adverse (toate gradele)<sup>a</sup> (%)</b>		
Diaree	30,7	39,8
Greață	24,5	32,1
Fatigabilitate	24,7	27,1
Haematuria	14,1	20,8
Astenie	15,3	19,7
Apetit scăzut	13,1	18,5
Vărsătur	14,5	18,2
Constipație	17,6	18,0
Dorsalgie	11,0	13,9
Neutropenie clinic manifestă	3,1	10,9
Infecție de tract urinar	6,9	10,8
Neuropatie senzitivă periferică	6,6	10,6
Disgeuzie	7,1	10,6
<b>Reacții adverse de gradul ≥ 3<sup>b</sup> (%)</b>		
Neutropenie clinic manifestă	2,4	9,6
Neutropenie febrilă	2,1	9,2
<b>Anomalii hematologice<sup>c</sup> (%)</b>		
Neutropenie de gradul ≥ 3	41,8	73,3
Anemie de gradul ≥ 3	9,9	13,7
Trombocitopenie de gradul ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=prednison/prednisolon *a*

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

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

*c* Pe baza valorilor obținute la testele de laborator

Într-un studiu de fază IV, prospectiv, multinațional, randomizat, controlat activ și deschis (studiul LPS14201/CARD), 255 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (CPmRC), tratați anterior, indiferent de succesiune, cu o schemă de tratament care conține docetaxel și cu un medicament care țintește receptori androgenici (abirateronă sau enzalutamidă, cu progresia bolii în decurs de 12 luni de la inițierea tratamentului), au fost randomizați pentru administrarea fie a cabazitaxel în doză de 25 mg/m<sup>2</sup> la interval de 3 săptămâni plus prednison/prednisolon 10 mg pe zi (n=129), fie un medicament care țintește receptori androgenici (abirateronă 1000 mg o dată pe zi plus prednison/prednisolon 5 mg de două ori pe zi sau enzalutamidă 160 mg o dată pe zi) (n=126). Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr), așa cum este definită de către Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Criteriile finale secundare de evaluare au inclus supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii, răspunsul valorilor PSA și răspunsul tumoral.

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

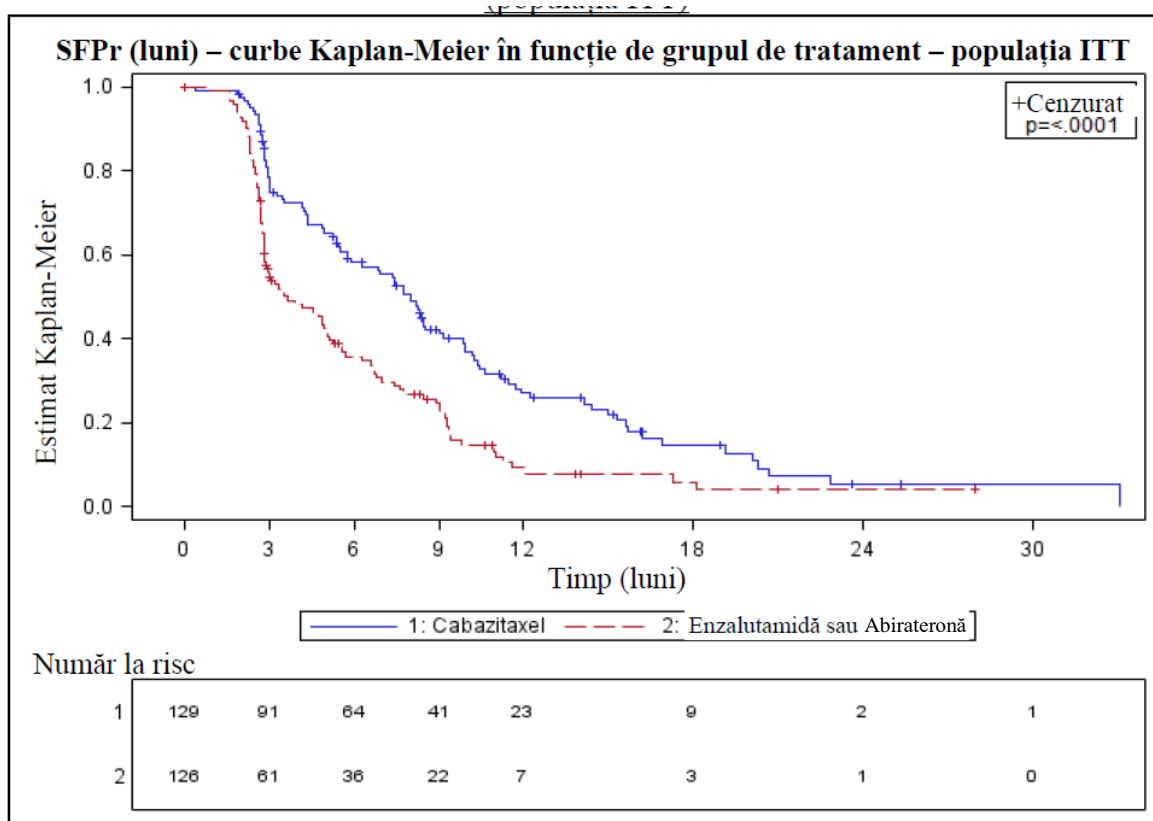
Studiul a atins criteriul final principal de evaluare: SFRr a fost semnificativ prelungită pentru cabazitaxel, comparativ cu medicamentele care ținesc receptori androgenici (respectiv 8,0 luni față de 3,7), cu o scădere de 46% a riscului de progresie radiologică, comparativ cu medicamentele care ținesc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

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

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

<sup>1</sup>test log-rank stratificat, prag de semnificație statistică = 0,05

**Figura 2 – Criteriu final principal de evaluare: schema Kaplan-Meier pentru SFP radiologică (populația ITT)**



Semnele indică datele cenzurate.



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

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

Profilul de siguranță al cabazitaxel în doză de 25 mg/m<sup>2</sup> observat în studiul CARD a fost, în ansamblu, concordant cu cel observat în studiile TROPIC și PROSELICA (vezi pct. 4.8). Incidența evenimentelor adverse de grad  $\geq 3$  a fost de 53,2% în brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 46,0% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența evenimentelor adverse grave de grad  $\geq 3$  a fost de 31,7% în brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 37,1% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici. Incidența pacienților care au avut un eveniment advers care a dus la deces a fost de 5,6% în brațul cu cabazitaxel, comparativ cu 10,5% în brațul cu un medicament care țintește receptori androgenici.

#### Copii și adolescenți

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

Cabazitaxel a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază I/II, multicentric, deschis, efectuat la un total de 39 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani în partea de fază I a studiului și cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani în partea de fază II a studiului). În partea de fază II, nu a fost demonstrată eficacitatea cabazitaxelului ca monoterapie la copii și adolescenți cu gliom pontin intrinsec difuz (GPID) recurent sau refractar sau cu gliom de grad înalt (GGI), tratați cu doza de 30 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

A fost efectuată o analiză privind farmacocinetica în cadrul populației la un număr de 170 pacienți, incluzând pacienți cu tumori solide în stadii avansate ( $n=69$ ), cancer mamar metastatic ( $n=34$ ) și cancer de prostată metastatic ( $n=67$ ). Acești pacienți au fost tratați cu cabazitaxel în doze de 10 - 30 mg/m<sup>2</sup> o dată pe săptămână sau la interval de 3 săptămâni.

#### Absorbție

După administrare pe cale intravenoasă cu durata de o oră a 25 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxel la pacienți cu cancer de prostată metastatic ( $n=67$ ),  $C_{max}$  a fost 226 ng/ml (Coeficient de variație (CV): 107%) și a fost atinsă la sfârșitul perfuziei intravenoase cu durata de o oră ( $t_{max}$ ). Valoarea medie a ASC a fost 991 ng.ora/ml (CV: 34%).

Nu a fost observată nicio deviație a relației de proporționalitate cu doza pentru valori de 10 - 30 mg/m<sup>2</sup> la pacienți cu tumori solide în stadii avansate ( $n=126$ ).

#### Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru ( $V_{se}$ ) a fost 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> pentru un pacient cu o SC (suprafață corporală) medie de 1,84 m<sup>2</sup>).

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

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

### Metabolizare

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

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

Cu toate acestea, un studiu clinic efectuat cu cabazitaxel (în doză de 25 mg/m<sup>2</sup>, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase unice, cu durata de 1 oră) a arătat că nu a modificat concentrațiile plasmatice ale midazolamului, un substrat test al CYP3A. Prin urmare, pentru dozele terapeutice, administrarea la pacienți a substraturilor CYP3A în asociere cu cabazitaxelul nu este de așteptat să aibă vreun efect clinic.

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

*In vitro*, cabazitaxelul nu a inhibat proteinele care determină rezistență la mai multe medicamente (Multidrug-Resistant Proteins - MRP): MRP1 și MRP2 sau transportorul de cationi organici (*Organic Cation Transporter* - OCT1). Cabazitaxelul a inhibat transportul glicoproteinei P (gpP) (digoxină, vinblastină), proteinele care determină rezistență în cancerul mamar (Breast-Cancer-Resistant-Proteins BCRP) (metotrexat) și polipeptidul transportor de anioni organici OATP1B3 (octapeptidul colecistochinină - CCK8) la concentrații de cel puțin 15 ori mai mari față de cele observate în evaluările clinice, în timp ce a inhibat transportul OATP1B1 (17-beta estradiol glucuronoconjugat) la concentrații de numai 5 ori mai mari față de cele observate în evaluările clinice. Prin urmare, riscul de interacțiune cu substraturi ale MRP, OCT1, gpP, BCRP și OATP1B3 este puțin probabil *in vivo* la doza de 25 mg/m<sup>2</sup>. Riscul de interacțiune cu transportorul OATP1B1 este posibil, mai ales pe durata perfuziei intravenoase (1 oră) și până la 20 de minute după încetarea perfuziei (vezi pct. 4.5).

### Eliminare

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

Cabazitaxelul a avut un clearance plasmatic crescut, de 48,5 l/oră (26,4 l/oră/m<sup>2</sup> pentru un pacient cu SC medie de 1,84 m<sup>2</sup>) și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit, de 95 de ore.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

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

#### *Copii și adolescenți*

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

### *Insuficiență hepatică*

Cabazitaxelul este eliminat, în principal, prin metabolizare hepatică.

Un studiu dedicat, efectuat la 43 pacienți cu neoplasm și insuficiență hepatică, nu a evidențiat nicio influență a insuficienței hepatice ușoare (valorile bilirubinei totale cuprinse între  $> 1$  și  $\leq 1,5$  x LSVN sau valoarea AST  $> 1,5$  x LSVN) sau moderate (valorile bilirubinei totale cuprinse între  $> 1,5$  și  $\leq 3,0$  x LSVN) asupra farmacocineticii cabazitaxelului. Doza maximă tolerată (DMT) de cabazitaxel a fost de 20 mg/m<sup>2</sup> și, respectiv, de 15 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

### *Insuficiență renală*

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

Nu au fost efectuate studii clinice cu cabazitaxel privind carcinogenitatea.

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

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

Cabazitaxelul a indus toxicitate embriofetală la femelele de șobolan tratate intravenos o dată pe zi din ziua 6 până în ziua 17 de gestație, cu doze care implică toxicitate maternă care a constat în decese fetale și în greutate fetală medie scăzută asociată cu întârziere a osificării scheletului. Expunerile la animale au fost mai

mici decât cele semnalate la subiecții umani tratați cu doze de cabazitaxel relevante din punct de vedere clinic. Cabazitaxelul a traversat bariera placentară la șobolan.

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

#### Evaluarea riscului de mediu (ERM)

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Concentrat

Polisorbat 80

Acid citric

#### Solvent

Etanol 96%

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacoanele nedeschise:

3 ani

#### După deschidere

Flacoanele cu concentrat și solvent trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### După diluarea inițială a concentratului cu solventul

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

#### După diluare finală în punga/flaconul de perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 8 ore, la temperatura camerei (incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de o oră) sau pentru 24 ore în condițiile păstrării la frigider (incluzând timpul de perfuzare intravenoasă, de o oră).

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

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

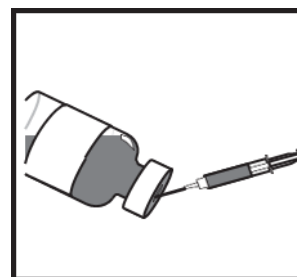
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

- Concentrat: 1,5 ml concentrat în flacon din sticlă incoloră (tip I), cu capacitatea nominală de 15 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic fluorotech de culoare gri, prevăzut cu capsă de 20 mm din aluminiu flip-off. Fiecare flacon conține cabazitaxel 60 mg într-un volum nominal de 1,5 ml (volum de umplere: cabazitaxel 73,2 mg/1,83 ml). Acest volum de umplere a fost stabilit în timpul dezvoltării medicamentului ELEBER, pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării „amestecului prealabil”. Această supraumplere (exces) permite ca, după diluarea cu întregul conținut al flaconului de solvent furnizat pentru ELEBER, să existe un volum extractibil de „amestec prealabil” de minimum 6 ml, conținând ELEBER 10 mg/ml, ceea ce corespunde cantității de 60 mg pe flacon, înscrisă pe etichetă.
- Solvent: 4,5 ml solvent în flacon din sticlă incoloră (tip I) cu capacitatea nominală de 15 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic fluorotech de culoare gri, prevăzut cu capsă de 20 mm din aluminiu flip-off. Fiecare flacon conține un volum nominal de 4,5 ml (volum de umplere: 5,67 ml). Acest volum de umplere a fost stabilit în timpul dezvoltării medicamentului, iar supraumplerea (excesul) permite ca, după adăugarea **întregului** conținut al flaconului cu solvent la conținutul flaconului cu concentrat ELEBER 60 mg, să existe o concentrație a soluției „amestec prealabil” de ELEBER de 10 mg/ml.



## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ELEBER trebuie preparat și administrat numai de personal instruit în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele care fac parte din personalul medical nu trebuie să manipuleze medicamentul. Similar altor medicamente antineoplazice, manipularea și prepararea soluțiilor de ELEBER trebuie efectuată cu precauție, luând în considerare utilizarea de dispozitive de izolare, echipament personal de protecție (de exemplu mănuși) și proceduri de preparare. Dacă ELEBER, în timpul oricărei etape a manipulării sale, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

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

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

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

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

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

### Pasul 1.1

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

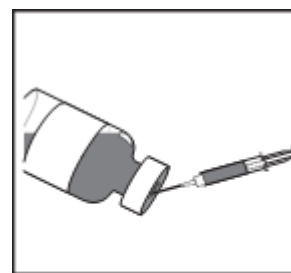


Flacon cu concentrat  
(60 mg - 1,5 ml)

Flacon cu  
solvent

### Pasul 1.2

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



Flacon cu solvent

### Pasul 1.3

Se injectează **tot** conținutul în flaconul cu concentrat corespunzător. Pentru a limita pe cât posibil formarea de spumă atunci când se injectează solventul, se direcționează acul spre peretele interior al flaconului cu concentrat și se injectează lent. După reconstituire, soluția rezultată are un conținut de cabazitaxel de 20 mg/ml.



Amestec concentrat-  
solvent 10 mg/ml

Flacon cu  
solvent

### Pasul 1.4

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



Amestec concentrat-solvent 10 mg/ml

### Pasul 1.5

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

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



Amestec concentrat-solvent 10 mg/ml

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

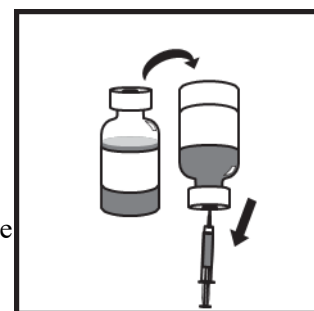
Pentru administrarea dozei prescrise, pot fi necesare mai mult de un flacon cu amestec concentrat-solvent.

## **Pasul 2: A doua diluare (finală) pentru perfuzie**

### Pasul 2.1

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

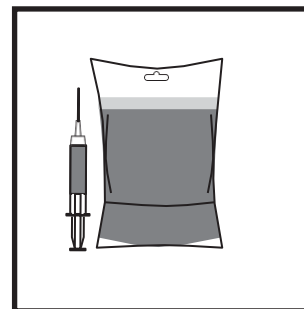
Deoarece spuma poate persista pe peretele flaconului care conține această soluție, după prepararea conform indicațiilor descrise la pasul 1, este preferabil ca acul seringii să se plaseze în mijloc atunci când extrage se extrage soluția.



Amestec concentrat-solvent 10 mg/m

### Pasul 2.2

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

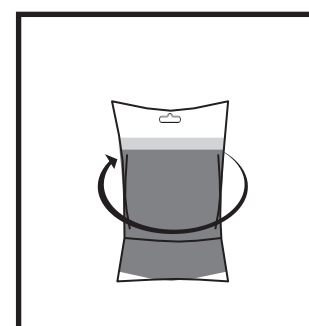


Cantitatea necesara de amestec concentrate-solvent

5% glucoza sau solutie perfuzabila de clorura de sodiu 9 mg/ml (0.9%)

### Pasul 2.3

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

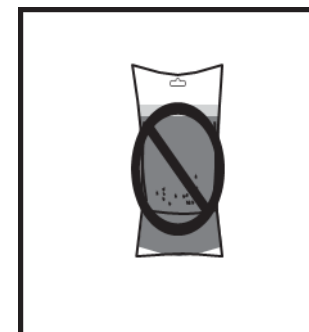


### Pasul 2.4

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

Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Cu toate acestea, perioadele de păstrare pot fi mai mari în condițiile specifice menționate la pct. 6.3.

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



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

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

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

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37  
Praga 10  
Republica Cehă



**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13967/2021/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024