

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cabazitaxel Sandoz 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab kabazitakseelmonohüdraati koguses, mis vastab 10 mg kabazitakseelile.

Üks 4,5 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldav viaal sisaldab kabazitakseelmonohüdraati koguses, mis vastab 45 mg kabazitakseelile.

Üks 6 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldav viaal sisaldab kabazitakseelmonohüdraati koguses, mis vastab 60 mg kabazitakseelile.

INN. *Cabazitaxelum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks milliliiter infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 198 mg etanooli.

Üks 4,5 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldav viaal sisaldab 891 mg etanooli (19,8 mahuprotsenti).

Üks 6 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldav viaal sisaldab 1188 mg etanooli (19,8 mahuprotsenti).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge värvitu kuni kahvatukollane lahus.

pH 3,1...3,7

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cabazitaxel Sandoz kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud eelnevalt dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga ravitud metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga täiskasvanud patsientide raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Cabazitaxel Sandoz kasutamine on lubatud tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud üksustes ja seda tuleb manustada ainult vähivastase keemiaravi kasutamise kogemusega arsti järelevalve all. Käepärast peavad olema võimalused ja vahendid raskete ülitundlikkusreaktsioonide, nagu hüpotensiooni ja bronhospasmide ravimiseks (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon

Ülitundlikkusreaktsioonide riski ja raskuse vähendamiseks tuleb vähemalt 30 minutit enne iga Cabazitaxel Sandoz manustamist kasutada soovitatavat premedikatsiooni skeemi, kuhu kuuluvad järgmised intravenoossed ravimpreparaadid:

- antihistamiin (dekskloorfeniramiin 5 mg või difenhüdramiin 25 mg või samaväärne);
- kortikosteroid (deksametasoon 8 mg või samaväärne);
- H2-retseptori antagonist (ranitidiin või samaväärne) (vt lõik 4.4.)

Soovitatav on antiemeetiline profülaktika, mida võib manustada vajaduse järgi suu kaudu või intravenoosselt.

Tüsistuste, näiteks neerupuudulikkuse ennetamiseks, peab kogu ravi vältel olema tagatud patsiendi piisav hüdratsioon.

Annustamine

Cabazitaxel Sandoz soovitatav annus on 25 mg/m², manustatuna ühetunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel kombinatsioonis 10 mg prednisooni või prednisolooniga, mida manustatakse kogu ravi vältel iga päev suu kaudu.

Annuse kohandamine

Annust peab muutma, kui patsiendil tekivad järgnevad kõrvaltoimed (raskusastmed vastavad kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumitele, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0]).

Tabel 1. Kõrvaltoimete tõttu soovitatav annuse muutmine kabasitakseeliga ravitavatel patsientidel

Kõrvaltoimed	Annuse muutmine
Pikaajaline (üle 1 nädala) ≥ 3 . astme neutropeenia vaatamata asjakohasele ravile, sealhulgas G-CSF	Lükata ravi edasi, kuni neutrofiilide arv on > 1500 rakku/mm ³ , seejärel vähendada kabasitakseeli annus 25 mg/m ² pealt annuseni 20 mg/m ² .
Febriilne neutropeenia või neutropeeniline infektsioon	Lükata ravi edasi kuni paranemiseni või taandumiseni ja kuni neutrofiilide arv on > 1500 rakku/mm ³ , seejärel vähendada kabasitakseeli annus 25 mg/m ² pealt annuseni 20 mg/m ² .
≥ 3 . astme kõhulahtisus või püsiv kõhulahtisus vaatamata asjakohasele ravile, sealhulgas vedeliku ja elektrolüütide asendamine	Lükata ravi edasi kuni paranemiseni või taandumiseni, seejärel vähendada kabasitakseeli annus 25 mg/m ² pealt annuseni 20 mg/m ² .
≥ 2 . astme perifeerne neuropaatia	Lükata ravi edasi kuni paranemiseni, seejärel vähendada kabasitakseeli annus 25 mg/m ² pealt annuseni 20 mg/m ² .

Kui patsiendil püsib mistahes nimetatud kõrvaltoime annusega 20 mg/m², võib kaaluda annuse vähendamist 15 mg/m² peale või ravi katkestamist Cabazitaxel Sandoz'ega. Andmed patsientide kohta, keda on ravitud väiksema annusega kui 20 mg/m², on piiratud.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Kabasitakseel metaboliseerub ulatuslikult maksas. Kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin > 1 kuni $\leq 1,5$ x normivahemiku ülempiiri (*Upper Limit of Normal*, ULN) või ASAT $> 1,5$ x ULN) patsientidele tuleb kabasitakseeli manustada vähendatud annuses, 20 mg/m². Kerge maksakahjustusega patsientidele tuleb kabasitakseeli manustada ettevaatlikult ja hoolikalt ohutust jälgides.

Mõõduka maksakahjustusega (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni $\leq 3,0$ x ULN) patsientidel oli maksimaalne talutav annus (*maximum tolerated dose*, MTD) 15 mg/m^2 . Kui kavandatakse mõõduka maksakahjustusega patsiendi ravi, ei tohi kabasitakseeli annus ületada 15 mg/m^2 . Kuid efektiivsusandmed selle annuse kohta on piiratud.

Raske maksakahjustusega (üldbilirubiin > 3 x ULN) patsientidele ei tohi kabasitakseeli manustada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kabasitakseel eritub neerude kaudu minimaalselt. Hemodialüüsi mittevajavatel neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Neeruhaiguse lõppjärgus (kreatiniini kliirens ($CL_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsiente tuleb nende seisundit ja olemasolevate andmete piiratust arvestades ravida ettevaatusega ning neid ravi ajal hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

Erisoovitusi kabasitakseeli annuse kohandamiseks eakatel patsientidel ei ole (vt ka lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Samaaegne ravimpreparaatide kasutamine

Tuleb vältida samaaegsete ravimpreparaatide kasutamist, mis on CYP3A tugevad indutseerijad või tugevad inhibiitorid. Kui patsient siiski vajab tugeva CYP3A inhibiitori koosmanustamist, tuleb kaaluda kabasitakseeli annuse vähendamist 25% võrra (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Puudub Cabazitaxel Sandoz' e asjakohane kasutus lastel.

Cabazitaxel Sandoz ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses alla 18 eluaasta ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Ravimpreparaadi manustamiseks ettevalmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

Polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonikonteinereid ja polüuretaanist infusioonisüsteeme ei tohi kasutada.

Cabazitaxel Sandoz ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus kabasitakseeli, teiste taksaanide või polüsorbaat 80 või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Neutrofiilide arv alla $1500/\text{mm}^3$.
- Raske maksakahjustus (üldbilirubiin > 3 x ULN).
- Samaaegne vaksineerimine kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Enne kabasitakseeli infusiooni alustamist peavad kõik patsiendid saama premedikatsiooni (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkusreaktsioonide suhtes, eriti esimese ja teise infusiooni ajal. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast kabasitakseeli infusiooni alustamist, seetõttu peavad olema käepärast vahendid hüpotensiooni ja bronhospasmi raviks. Võivad tekkida rasked reaktsioonid, sealhulgas generaliseerunud lööve/erüteem, hüpotensioon ja bronhospasm. Raske ülitundlikkusreaktsiooni korral tuleb kabasitakseeli manustamine kohe katkestada ja alustada asjakohast ravi. Ülitundlikkusreaktsiooniga patsiendil peab ravi Cabazitaxel Sandoz'ega lõpetama (vt lõik 4.3).

Luuüdi supressioon

Võib tekkida luuüdi supressioon, mis avaldub neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia või pantsütopeeniana (vt allpool lõik 4.4, „Neutropeenia risk“ ja „Aneemia“).

Neutropeenia risk

Kabasiitakseeliga ravitavatele patsientidele võidakse neutropeenia riski või selle tüsistuste (febriilne neutropeenia, pikaajaline neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) vähendamiseks Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) ravijuhendite ja/või raviasutuses kehtivate juhendite järgi manustada profülaktikaks G-CSF-i. Esmast profülaktikat G-CSF-iga peab kaaluma patsientidel, kellel on kliinilised suure riski tunnused (vanus > 65 aastat, halb üldseisund, eelnevad febriilse neutropeenia episoodid, ulatuslik varasem kiiritusravi, halb toitumus või muud rasked kaasuvad haigused), mis loovad soodumuse sagedamate pikaajalise neutropeenia tüsistuste tekkeks. On tõestatud, et G-CSF-i kasutamine vähendab neutropeenia tekkesagedust ja raskusastet.

Neutropeenia on kabasiitakseeli kõige sagedam kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Esimese ravitsükli jooksul iga nädal ja edaspidi enne iga ravitsükli on kindlasti vaja kontrollida verepilti ja teha vererakkude diferentsiaalloodendus, et vajaduse korral annust kohandada.

Juhul kui tekib febriilne neutropeenia või asjakohasele ravile vaatamata pikaajaline neutropeenia, tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2).

Patsiendi ravi võib uuesti alustada alles siis, kui neutrofiilide arv taastub väärtuseni ≥ 1500 rakku/mm³ (vt lõik 4.3).

Seedetrakti häired

Sellised sümptomid nagu kõhuvalu ja kõhupiirkonna valulikkus, palavik, püsiv kõhukinnisus, kõhulahtisus (koos neutropeeniaga või ilma), võivad olla seedetrakti raske toksilisuse varajased avaldumisvormid ning neid tuleb kiiresti hinnata ja ravida. Vajalikuks võib osutada kabasiitakseeliga ravi edasilükkamine või katkestamine.

Iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse ja dehüdratsiooni risk

Kui patsiendil tekib pärast kabasiitakseeli manustamist kõhulahtisus, võib selle raviks kasutada tavapäraseid kõhulahtisusevastaseid ravimpreparaate. Patsientide rehüdreerimiseks tuleb rakendada asjakohaseid võtteid. Kõhulahtisus võib tekkida sagedamini patsientidel, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi kõhu-vaagnapiirkonda. Dehüdreerumist esineb sagedamini 65-aastastel või vanematel patsientidel. Patsientide rehüdreerimiseks ning seerumi elektrolüütide, eelkõige kaaliumisisalduse jälgimiseks ja korrigeerimiseks tuleb rakendada asjakohaseid meetmeid. ≥ 3 . astme kõhulahtisuse korral võib osutada vajalikuks ravi edasilükkamine või annuse vähendamine (vt lõik 4.2). Kui patsiendil tekib pärast kabasiitakseeli manustamist iiveldus või ta hakkab oksendama, võib nende raviks kasutada tavapäraseid antiemeetilisi ravimpreparaate.

Seedetraktiga seotud raskete kõrvaltoimete risk

Kabasiitakseeliga ravitud patsientidel on teatatud seedetrakti verejooksust ja perforatsioonist, iileusest, koliidist, sealhulgas ka surmaga lõppenud juhtudest (vt lõik 4.8). Ettevaatus on vajalik patsientide ravimisel, kellel on suurim risk seedetrakti tüsistuste tekkeks: neutropeeniaga patsiendid; eakad; samaaegne MSPVA-de, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite või antikoagulantide kasutamine; anamneesis vaagnapiirkonna kiiritusravi või seedetrakti haigus, näiteks haavand ja seedetrakti verejooks.

Perifeerne neuropaatia

Kabasiitakseeli saavatel patsientidel on täheldatud perifeerse neuropaatia, perifeerse sensoorse neuropaatia (nt paresteesia, düsesteesia) ja perifeerse motoorse neuropaatia juhte. Kabasiitakseeliga ravitavatele patsientidele tuleb öelda, et nad neuropaatia sümptomite (nt valu, põletustunne, kirvendus, tuimus või nõrkus) tekkimisel neist enne raviga jätkamist arstile teataksid. Enne iga ravi peavad arstid hindama neuropaatia olemasolu või süvenemist. Ravi tuleb edasi lükata kuni sümptomite paranemiseni. Püsiva ≥ 2 . astme perifeerse neuropaatia korral tuleb kabasiitakseeli annust vähendada annuselt 25 mg/m² annuseni 20 mg/m² (vt lõik 4.2).

Aneemia

Kabazitakseeli saavatel patsientidel on täheldatud aneemiat (vt lõik 4.8). Enne ravi kabazitakseeliga ning kui patsiendil ilmnevad aneemia või verekaotuse nähud või sümptomid, peab kontrollima hemoglobiini ja hematokritti. Patsientidega, kelle hemoglobiin on < 10 g/dl, peab olema ettevaatlik ja rakendama kliiniliselt näidustatud asjakohaseid meetmeid.

Neerupuudulikkuse risk

Sepsise, kõhulahtisusest ja oksendamisest tingitud raske dehüdratsiooni ning obstruktiivse uropaatiaga seoses on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Täheldatud on neerupuudulikkust, sealhulgas surmaga lõppenud juhte. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb põhjuse kindlakstegemiseks rakendada asjakohaseid meetmeid ja patsienti intensiivselt ravida.

Kogu kabazitakseelravi jooksul tuleb tagada piisav hüdratsioon. Patsientidele tuleb öelda, et nad ööpäevase uriinikoguse olulisest muutumisest kohe teataksid. Seerumi kreatiniinisaldust tuleb kontrollida enne ravi algust, koos iga vererakkude diferentsiaalloodusega ja alati, kui patsient teatab uriinihulga muutumisest. Juhul kui neerufunktsioon halveneb CTCAE 4.0 järgi neerupuudulikkuse ≥ 3 . astmeni, tuleb ravi kabazitakseeliga katkestada.

Hingamisteede häired

Teatatud on interstitsiaalsest pneumooniast/pneumoniidist ja interstitsiaalsest kopsuhaigusest, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel tekivad pulmonaalsed sümptomid või süvenevad olemasolevad sümptomid, peab hoolikalt jälgima, viivitamata uurima ja asjakohaselt ravima. Kuni diagnoosi selgumiseni on soovitatav ravi kabazitakseeliga katkestada. Varane toetavate ravimeetmete kasutuselevõtt võib aidata seisundit leevendada. Kabazitakseeliga ravi taasalustamise kasu peab hoolikalt hindama.

Südame rütmihäirete risk

Teatatud on südamerütmihäiretest, kõige sagedamini tahhükardiast ja kodade virvendusest (vt lõik 4.8).

Eakad

Eakatel (≥ 65 aasta vanused) võib olla suurem tõenäosus teatud kõrvaltoimete, sealhulgas neutropeenia ja febrilise neutropeenia tekkeks (vt lõik 4.8).

Maksakahjustusega patsiendid

Ravi Cabazitaxel Sandoz on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (üldbilirubiin $> 3 \times \text{ULN}$) (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 1 kuni $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ või ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$) tuleb annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed

Koosmanustamist CYP3A tugevate inhibiitoritega tuleb vältida, sest need võivad suurendada kabazitakseeli plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Kui koosmanustamist CYP3A tugevate inhibiitoritega ei saa vältida, tuleb kaaluda hoolikat jälgimist toksilisuse suhtes ja kabazitakseeli annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Koosmanustamist CYP3A tugevate indutseerijatega tuleb vältida, sest need võivad vähendada kabazitakseeli plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab 198 mg etanooli ühes milliliitris.

45 mg viaal

Ravim sisaldab 891 mg alkoholi (etanool) ühes 4,5 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldavas viaalis, mis vastab 19,8 mahuprotsendile. Alkoholisisaldus selle ravimi ühes viaalis on väiksem kui 22 ml-s õlles või 9 ml-s veinis.

60 mg viaal

Ravim sisaldab 1188 mg alkoholi (etanool) ühes 6 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldavas viaalis, mis vastab 19,8 mahuprotsendile. Alkoholisisaldus selle ravimi ühes viaalis on väiksem kui 30 ml-s õlles või 12 ml-s veinis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et kabasitakseel metaboliseerub peamiselt (80...90% ulatuses) CYP3A vahendusel (vt lõik 5.2).

CYP3A inhibiitorid

CYP3A tugeva inhibiitori ketokonasooli korduv manustamine (400 mg üks kord ööpäevas) vähendas kabasitakseeli kliirensit 20% võrra, mis vastab AUC suurenemisele 25% võrra. Seetõttu tuleb CYP3A tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, vorikonasool) samaaegset manustamist vältida, sest see võib suurendada kabasitakseeli plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Koosmanustamine CYP3A mõõduka inhibiitori aprepitandiga kabasitakseeli kliirensit ei mõjutanud.

CYP3A indutseerijad

CYP3A tugeva indutseerija rifampiini korduv manustamine (600 mg üks kord ööpäevas) suurendas kabasitakseeli kliirensit 21% võrra, mis vastab AUC vähenemisele 17% võrra.

Seetõttu tuleb CYP3A tugevate indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal) samaaegset manustamist vältida, sest see võib vähendada kabasitakseeli plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Lisaks peavad patsiendid hoiduma liht-naistepuna kasutamisest.

OATP1B1

On tõestatud, et kabasitakseel pärsib *in vitro* orgaaniliste anioonide transportpolüpeptiidide OATP1B1 transportvalke. Koostoime risk OATP1B1 substraatidega (nt statiinid, valsartaan, repagliniid) on võimalik, eriti infusiooni ajal (1 tund) ja kuni 20 minutit pärast infusiooni lõppu. OATP1B1 substraate on soovitatav manustada vähemalt 12 tundi enne infusiooni ja vähemalt 3 tundi pärast infusiooni lõppu.

Vaktsineerimised

Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine keemiaravimite tõttu pärsitud immuunsusega patsientidele võib põhjustada raskeid või surmaga lõppevaid infektsioone. Kabasitakseeli saavate patsientide vaktsineerimist nõrgestatud elusvaktsiiniga tuleb vältida. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid immuunvastus sellistele vaktsiinidele võib olla nõrgem.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kabasitakseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud emasloomale toksiliste annuste korral reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3) ja et kabasitakseel läbib platsentaarbarjääri (vt lõik 5.3). Nagu teised tsütotoksilised ravimpreparaadid, võib ka kabasitakseel rasedale manustamisel loodet kahjustada.

Kabasitakseeli ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetika andmed loomadel on näidanud, et kabasitakseel ja selle metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski imikule ei saa välistada. Kabasitakseeli ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et kabasitakseeli toime isaste rottide ja koerte reproduktiivsüsteemile ei kahjustanud fertiilsust (vt lõik 5.3). Arvestades taksaanide farmakoloogilist toimet, genotoksilist potentsiaali ja selle ravimiklassi mitme ühendi mõju fertiilsusele loomkatsetes, ei saa siiski välistada mõju meeste fertiilsusele.

Võimaliku mõju tõttu meessugurakkudele ning seemnevedeliku kaudu võimaliku kokkupuute tõttu peavad kabasitakseeliga ravitavad mehed kogu ravi vältel ja kuni 6 kuud pärast kabasitakseeli viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid eostamisvastaseid meetmeid. Seemnevedeliku kaudu võimaliku kokkupuute tõttu peavad kabasitakseeliga ravitavad mehed kogu ravi vältel vältima teiste isikute kokkupuudet ejakulaadiga. Enne kabasitakseeliga ravi alustamist soovitatakse meestele sperma konserveerimise alast nõustamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kabasitakseel võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest võib põhjustada väsimust ning peeringlust. Patsientidele tuleb öelda, et kui ravi ajal tekivad sellised kõrvaltoimed, ei tohi nad juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Cabazitaxel Sandoz ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hinnati 371 patsiendil, kellel oli metastaatiline kastratsiooniresistentne eesnäärmevähk ja keda raviti randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi uuringus kabasitakseeliga annuses 25 mg/m² iga kolme nädala järel. Patsientide kabasitakseeliga ravi kestuse mediaan oli kuus tsüklit.

Kõige sagedamini ($\geq 10\%$) tekkinud mis tahes raskusastme kõrvaltoimed olid aneemia (97,3%), leukopeenia (95,7%), neutropeenia (93,5%), trombotsütopeenia (47,4%) ja kõhulahtisus (46,6%). Kõige sagedamini ($\geq 5\%$) tekkinud ≥ 3 . astme kõrvaltoimed kabasitakseeli rühmas olid neutropeenia (81,7%), leukopeenia (68,2%), aneemia (10,5%), febrilne neutropeenia (7,5%) ja kõhulahtisus (6,2%).

Kõrvaltoimete tõttu tuli ravi katkestada 68-l kabasitakseeli saanud patsiendil (18,3%). Kõige sagedam kõrvaltoime, mille tõttu kabasitakseelravi katkestati, oli neutropeenia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2 MedDRA organsüsteemide klasside ja esinemissageduse kategooriate kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras. Raskusastmed on määratud CTCAE 4.0 järgi (≥ 3 . aste = $G \geq 3$). Esinemissagedus põhineb kõigil raskusastmetel ja on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Uuringus TROPIC (n = 371) registreeritud kõrvaltoimed ja hematoloogilised kõrvalekalded kabasitakseeli kasutamisel kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Kõik raskusastmed n (%)		≥ 3 . raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Septiline šokk		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Tselluliit		6 (1,6)	2 (0,5)
	Kuseteede infektsioon		27 (7,3)	4 (1,1)

	Gripp		11 (3)	0
	Tsüstiit		10 (2,7)	1 (0,3)
	Ülemiste hingamisteede infektsioon		10 (2,7)	0
	Vöötohatis		5 (1,3)	0
	Kandidiaas		4 (1,1)	0
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Aneemia ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopeenia ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Trombotsütopeenia ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Febriilne neutropeenia		28 (7,5)	28 (7,5)
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus		5 (1,3)	0
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus	59 (15,9)		3 (0,8)
	Dehüdratsioon		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hüperglükeemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hüpokaleemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Psühhiaatrilised häired	Ärevus		11 (3)	0
	Segasusseisund		5 (1,3)	0
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia	41 (11,1)		0
	Perifeerne neuropaatia		30 (8,1)	2 (0,5)
	Perifeerne sensoorne neuropaatia		20 (5,4)	1 (0,3)
	Pearinglus		30 (8,1)	0
	Peavalu		28 (7,5)	0
	Paresteesia		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hüpesteesia		5 (1,3)	0
	Istmikunärvivalu		4 (1,1)	1 (0,3)
Silma kahjustused	Konjunktiviit		5 (1,3)	0
	Pisaraerituse suurenemine		5 (1,3)	0
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vertiigo		5 (1,3)	0
Südame häired*	Kodade virvendus		4 (1,1)	2 (0,5)
	Tahhükardia		6 (1,6)	0
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon		20 (5,4)	2 (0,5)
	Süvaveenitromboos		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hüpertensioon		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ortostaatiline hüpotensioon		5 (1,3)	1 (0,3)
	Kuumahood		5 (1,3)	0
	Õhetus		4 (1,1)	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	44 (11,9)		5 (1,3)
	Köha	40 (10,8)		0
	Suu-neeluvalu		13 (3,5)	0
	Pneumoonia		9 (2,4)	6 (1,6)

Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	173 (46,6)		23 (6,2)
	Iiveldus	127 (34,2)		7 (1,9)
	Oksendamine	84 (22,6)		7 (1,9)
	Kõhukinnisus	76 (20,5)		4 (1,1)
	Kõhuvalu	43 (11,6)		7 (1,9)
	Düspepsia		25 (6,7)	0
	Ülakõhuvalu		20 (5,4)	0
	Hemorroidid		14 (3,8)	0
	Gastroösofageaalne refluks		12 (3,2)	0
	Pärasoole verejooks		8 (2,2)	2 (0,5)
	Suukuivus		8 (2,2)	1 (0,3)
	Kõhupuhitus		5 (1,3)	1 (0,3)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	37 (10)		0
	Nahakuivus		9 (2,4)	0
	Erüteem		5 (1,3)	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	60 (16,2)		14 (3,8)
	Liigesevalu	39 (10,5)		4 (1,1)
	Jäsemevalu		30 (8,1)	6 (1,6)
	Lihasspasmid		27 (7,3)	0
	Lihasevalu		14 (3,8)	1 (0,3)
	Muskuloskeetaalne rindkerevalu		11 (3)	1 (0,3)
	Küljevalu		7 (1,9)	3 (0,8)
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerupuudulikkus		8 (2,2)	6 (1,6)
	Neerupuudulikkus		7 (1,9)	6 (1,6)
	Düsuuria		25 (6,7)	0
	Neerukoolik		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hematuuria	62 (16,7)		7 (1,9)
	Pollakisuuria		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hüdronefroos		9 (2,4)	3 (0,8)
	Uriinipeetus		9 (2,4)	3 (0,8)
	Uriinipidamatus		9 (2,4)	0
Kusejuhaummistus		7 (1,9)	5 (1,3)	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Vaagnavalu		7 (1,9)	1 (0,3)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	136 (36,7)		18 (4,9)
	Asteenia	76 (20,5)		17 (4,6)
	Palavik	45 (12,1)		4 (1,1)
	Perifeerne turse		34 (9,2)	2 (0,5)
	Limaskestapõletik		22 (5,9)	1 (0,3)
	Valu		20 (5,4)	4 (1,1)
	Rindkerevalu		9 (2,4)	2 (0,5)
	Turse		7 (1,9)	1 (0,3)
	Külmavärinad		6 (1,6)	0
	Halb enesetunne		5 (1,3)	0

Uuringud	Kehakaalu vähenemine		32 (8,6)	0
	Aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine		4 (1,1)	0
	Transaminaaside aktiivsuse tõus		4 (1,1)	0

^a laboratoorsete väärtuste põhjal

* vt täpsem teave allpool lõigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia ja sellega seotud kliinilised tüsistused

≥ 3. astme neutropeenia esinemissagedus laboratoorsete andmete põhjal oli 81,7%. ≥ 3. astme kliinilise neutropeenia ning febrilise neutropeenia kõrvaltoimetena esinemise sagedus oli vastavalt 21,3% ja 7,5%. Kõige sagedam kõrvaltoime, mille tõttu ravimpreparaadi kasutamine katkestati, oli neutropeenia (2,4%).

Neutropeeniliste tüsistuste seas olid neutropeenilised infektsioonid (0,5%), neutropeeniline sepsis (0,8%) ja septiline šokk (1,1%), mis mõnel juhul lõppesid surmaga.

On tõestatud, et G-CSF-i kasutamine vähendab neutropeenia esinemissagedust ja raskusastet (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Südame häired ja arütmiaid

Mis tahes raskusastmega südame häireid esines sagedamini kabasitakseeli saanutel, neist kuuel patsiendil (1,6%) olid ≥ 3. astme südamerütmihäired. Tahhükardia esinemissagedus oli kabasitakseeli saanutel 1,6%, ükski neist juhtudest ei olnud ≥ 3. astmega. Kodade virvenduse esinemissagedus oli kabasitakseeli rühmas 1,1%. Südamepuudulikkuse juhud olid sagedamad kabasitakseeli saanutel, selle terminiga tüsistusest teatati kahel patsiendil (0,5%). Üks patsient kabasitakseeli rühmast suri südamepuudulikkuse tõttu. Letaalsest ventrikulaarsest fibrillatsioonist teatati ühel patsiendil (0,3%) ja südameseiskusest kahel patsiendil (0,5%). Uuringuarsti arvates ei olnud ükski neist seotud.

Hematuuria

Uuringus EFC11785 oli annusega 25 mg/m² mis tahes raskusastmega hematuuria sagedus 20,8% (vt lõik 5.1). Ligi kahel kolmandikul juhtudest leiti soodustavaid põhjusi, nagu haiguse progresseerumine, instrumentaalsed protseduurid, infektsioon või ravi antikoagulantide/MSPVA-de/atsetüülsalitsüülhappega.

Muud laboratoorsed kõrvalekalded

Laboratoorsete kõrvalekallete põhjal olid ≥ 3. astme aneemia, ASAT-i, ALAT-i ja bilirubiinisalduse suurenemise esinemissagedused vastavalt 10,5%, 0,7%, 0,9% ja 0,6%.

Seedetrakti häired

Täheldatud on koliiti, enterokoliiti, gastriiti ja neutropeenilist enterokoliiti. Teatud on ka seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni, soolesulguse ja sooleummistuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Hingamisteede häired

Teatud on interstitsiaalse pneumoonia/pneumoniidi ja interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga ning mille sagedus ei ole teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) (vt lõik 4.4).

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt on teatud kiirituse järelreaktsioonina tekkivast tsüstiidist, sealhulgas hemorraagilisest tsüstiidist.

Lapsed

Vt lõik 4.2.

Muud patsientide erirühmad

Eakad

371 patsiendi seas, keda eesnäärmevähi uuringus raviti iga kolme nädala tagant kabasitakseeliga, oli 240 patsienti vähemalt 65-aastased ja 70 patsienti vanemad kui 75 aastat.

Kõrvaltoimed, millest teatati 65-aastastel ja vanematel patsientidel $\geq 5\%$ sagedamini kui noorematel patsientidel, olid vastavalt väsimus (40,4% versus 29,8%), kliiniline neutropeenia (24,2% versus 17,6%), asteenia (23,8% versus 14,5%), püreeksia (14,6% versus 7,6%), pearinglus (10,0% versus 4,6%), kuseteede infektsioon (9,6% versus 3,1%) ja dehüdratsioon (6,7% versus 1,5%).

Järgnevate ≥ 3 . astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli ≥ 65 aasta vanustel patsientidel nooremate patsientidega võrreldes suurem: laboratoorsete kõrvalekalletega neutropeenia (86,3% versus 73,3%), kliiniline neutropeenia (23,8% versus 16,8%) ja febriline neutropeenia (8,3% versus 6,1%) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Eesnäärmevähi uuringus EFC11785 raviti kabasitakseeliga 25 mg/m² 595 patsienti, kellest 420 patsienti olid 65-aastased või vanemad. Kõrvaltoimed, millest teatati 65-aastastel ja vanematel patsientidel vähemalt 5% rohkem kui noorematel patsientidel, olid kõhulahtisus (42,9% vs. 32,6%), väsimus (30,2% vs. 19,4%), asteenia (22,4% vs. 13,1%), kõhukinnisus (20,2% vs. 12,6%), kliiniline neutropeenia (12,9% vs. 6,3%), febriline neutropeenia (11,2% vs. 4,6%) ja düspnoe (9,5% vs. 3,4%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kabasitakseelile ei ole teadaolevat antidooti. Üleannustamise peamised oodatavad tüsistused on kõrvaltoimete ägenemine luuüdi supressiooni ja seedetrakti häiretena.

Üleannustamise korral tuleb patsient paigutada spetsialiseeritud osakonda ja teda hoolikalt jälgida. Pärast üleannustamise avastamist tuleb patsiendile võimalikult kiiresti manustada raviks G-CSF-i. Rakendada tuleb muid asjakohaseid sümptomaatilisi ravivõtteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD04

Toimemehhanism

Kabasitakseel on kasvjavastane aine, mille toime häirib rakkudes mikrotubulaarset võrgustikku. Kabasitakseel seondub tubuliiniga ja soodustab tubuliinist mikrotuubulite moodustumist, pärssides samal ajal nende lagundamist. See stabiliseerib mikrotuubulid, mille tulemusel pärssuvad rakkude mitootilised ja interfaasi funktsioonid.

Farmakodünaamilised toimed

Kabasitakseelil oli laia spektriga tuumorivastane toime inimese kaugelearenenud kasvajakoe siirikutesse hiirtel. Kabasitakseel toimib dotsetakseelitundlikele kasvajatele. Lisaks toimis kabasitakseel kasvajakomponentidele, mis olid resistentsed keemiaravi, sealhulgas dotsetakseeli suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kabasitakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hinnati randomiseeritud kontrollitud avatud rahvusvahelises mitmekeskuselises III faasi uuringus (uuring

EFC6193) metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsientidel, keda oli varem ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elumus (OS).

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elumus (*Progression Free Survival*, PFS), määratletuna ajana randomiseerimisest kuni kasvaja progresseerumiseni, prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) progresseerumiseni, valu progresseerumiseni või surmani mis tahes põhjusel, olenevalt sellest, mis toimus esimesena; kasvaja ravivastuse määr solidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) alusel; PSA progresseerumine, määratletuna kui PSA väärtuse suurenemine $\geq 25\%$ ravivastuse puudumisel või $> 50\%$ ravivastuse olemasolul; PSA ravivastus (PSA sisalduse vähenemine seerumis vähemalt 50%); valu progresseerumine (hinnatuna McGill-Melzacki küsimustiku valutugevuse skaala [*Present Pain Intensity*, PPI] ja valuvaigistiskoori [*Analgesic Score*, AS]) alusel ning valu ravivastus, määratletuna kui vähenemine enam kui 2 punkti võrra võrreldes ravieelse PPI mediaanväärtusega kaasuva AS-i suurenemiseta või valuvaigistite kasutamise vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes ravieelse keskmise AS-i väärtusega kaasuva valu tugevnemiseta.

Kokku 755 patsienti randomiseeriti saama raviks kabasitakseeli 25 mg/m^2 intravenoosselt iga kolme nädala järel koos suukaudse prednisooni või prednisolooniga 10 mg ööpäevas ($n = 378$), kokku maksimaalselt 10 tsükli, või mitoksantrooni 12 mg/m^2 intravenoosselt iga kolme nädala järel koos suukaudse prednisooni või prednisolooniga 10 mg ööpäevas ($n = 377$), kokku maksimaalselt 10 tsükli.

Uuringusse kaasati üle 18-aastased patsiendid, kellel oli metastaatiline kastratsiooniresistentne eesnäärmevähk, mis oli kas RECIST-i kriteeriumite alusel mõõdetav või siis mittemõõdetav haigus koos PSA väärtuse suurenemise või uute kollete ilmnemisega ning üldseisund ECOG-i (Eastern Cooperative Oncology Group) järgi 0 kuni 2. Patsientidel pidi olema neutrofiile $> 1500/\text{mm}^3$, trombotsüüte $> 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobiin $> 10 \text{ g/dl}$, kreatiniin $< 1,5 \times \text{ULN}$, üldbilirubiin $< 1 \times \text{ULN}$, ASAT ja ALAT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli anamneesis südame paispuudulikkus või müokardiinfarkt viimase 6 kuu jooksul, ning ravimata südamerütmihäiretega, stenokardiaga ja/või hüpertensiooniga patsiente.

Ravirühmade demograafilised näitajad, sealhulgas vanus, rass ja üldseisund ECOG-i järgi (0 kuni 2), olid tasakaalus. Kabasitakseeli rühmas oli keskmine vanus 68 aastat (vahemik 46...92) ning rassiline jaotus 83,9% europiidne; 6,9% aasia/idamaine; 5,3% mustanahalised ja 4% muud.

Ravitsükli mediaanarv oli kabasitakseeli rühmas 6 ja mitoksantrooni rühmas 4. Uuringuravi lõpuni (10 tsükli) läbinud patsientide osakaal oli kabasitakseeli rühmas 29,4% ja võrdlusravi rühmas 13,5%.

Üldine elumus oli kabasitakseeliga oluliselt pikem kui mitoksantrooniga (vastavalt 15,1 kuud *versus* 12,7 kuud); surmarisk vähenes mitoksantrooniga võrreldes 30% (vt tabel 3 ja joonis 1).

59 patsiendist koosnevale alarühmale (29 patsienti kabasitakseeli rühmas, 30 patsienti mitoksantrooni rühmas) said eelnevalt dotsetakseeli kumulatiivse annuse $< 225 \text{ mg/m}^2$. Selle patsiendirühma üldine elumus olulisel määral ei erinenud [HR (95% CI) 0,96 (0,49...1,86)].

Tabel 3. Kabasitakseeli efektiivsus uuringus EFC6193 metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsientide ravis.

	kabasitakseel + prednisoon n = 378	mitoksantroon + prednisoon n = 377
Üldine elumus		
Surnud patsientide arv (%)	234 (61,9%)	279 (4%)
Elumuse mediaan kuudes (95% CI)	15,1 (14,1...16,3)	12,7 (11,6...13,7)

Riskitiheduste suhe (HR)¹ (95% CI)

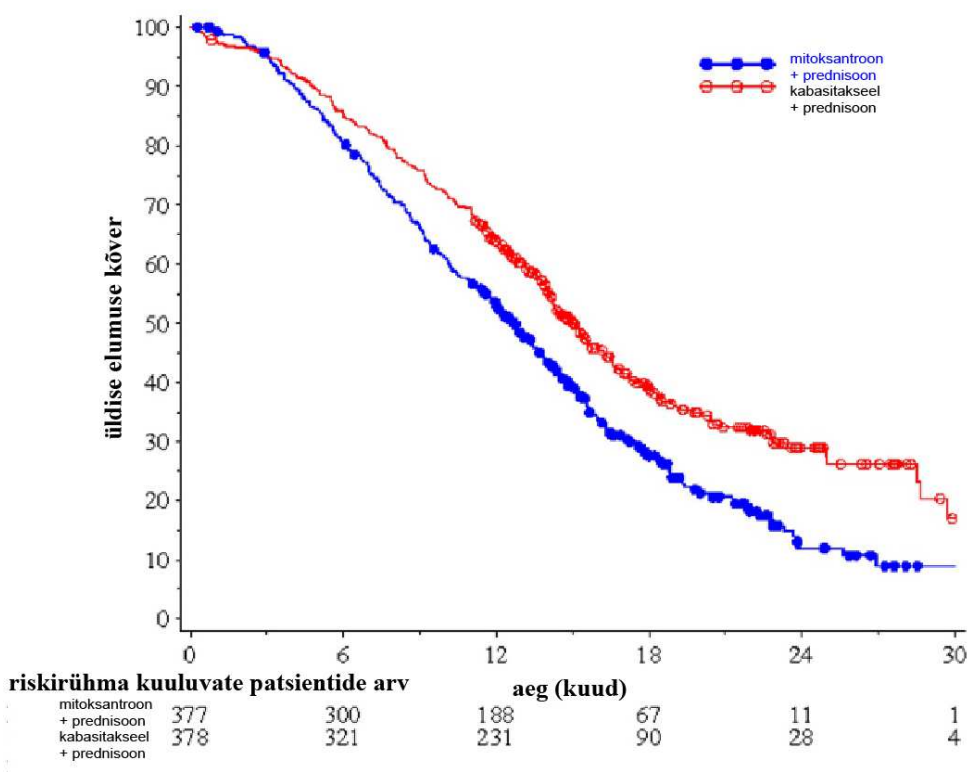
0,70 (0,59...0,83)

p-väärtus

< 0,0001

¹ Riskitiheduste suhet (HR) hinnati Coxi mudeliga; HR alla 1 näitab kabasitakseeli paremust.

Joonis 1. Üldise elumuse Kaplani-Meieri kõverad (EFC6193)



Kabasitakseeli rühmas toimus mitoksantrooni rühmaga võrreldes PFS-i paranemine, vastavalt 2,8 (2,4...3,0) kuud *versus* 1,4 (1,4...1,7) kuud, HR (95% CI) 0,74 (0,64...0,86), $p < 0,0001$.

Kasvaja ravivastuse määr oli kabasitakseeli rühma patsientidel oluliselt suurem, 14,4% (95% CI: 9,6...19,3) võrreldes 4,4%-ga (95% CI: 1,6...7,2) mitoksantrooni rühma patsientidel, $p = 0,0005$. PSA-l põhinevad teised tulemusnäitajad olid kabasitakseeli rühmas positiivsed. Mediaanaeg PSA progresseerumiseni oli 6,4 kuud (95% CI: 5,1...7,3) kabasitakseeli rühmas võrreldes 3,1 kuuga (95% CI: 2,2...4,4) mitoksantrooni rühmas; HR 0,75 kuud (95% CI: 0,63...0,90), $p = 0,0010$. PSA ravivastuse määr oli kabasitakseeli rühma patsientidel 39,2% (95% CI: 33,9...44,5) *versus* 17,8% mitoksantrooni rühma patsientidel (95% CI: 13,7...22,0), $p = 0,0002$.

Valu progressiooni ja valu ravivastuse määra erinevus ravirühmade vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Mittehalvemuse rahvusvahelises mitmekeskses avatud randomiseeritud III faasi uuringus (uuring EFC11785) randomiseeriti 1200 patsienti, kellel oli metastaatiline kastratsiooniresistentne eesnäärmevähk, mida oli eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga, saama kabasitakseeli

annuses 25 mg/m² (n = 602) või 20 mg/m² (n = 598). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elumus (OS).

Uuring saavutas esmase eesmärgi ja tõestas, et kabasitakseeli annus 20 mg/m² ei ole halvem võrreldes annusega 25 mg/m² (vt tabel 4). PSA ravivastus saavutati 25 mg/m² rühmas statistiliselt oluliselt ($p < 0,001$) suuremal protsendil patsientidest (42,9%) võrreldes 20 mg/m² rühmaga (29,5%). 20 mg/m² rühma patsientidel täheldati statistiliselt oluliselt suuremat PSA progresseerumise riski kui 25 mg/m² rühma patsientidel (HR 1,195; 95% CI: 1,025 kuni 1,393). Muude teiseste tulemusnäitajate osas (PFS, kasvaja ja valu ravivastus, kasvaja ja valu progresseerumine, küsimustiku FACT-P neli alamkategoriat) statistilist erinevust ei olnud.

Tabel 4. Üldine elumus uuringus EFC11785 kabasitakseeli 25 mg/m² rühmas, võrreldes kabasitakseeli 20 mg/m² rühmaga (ravikavatsusanalüüs) – efektiivsuse esmane tulemusnäitaja

	CBZ20 + PRED n = 598	CBZ25 + PRED n = 602
Üldine elumus		
Surmade arv, n (%)	497 (83,1%)	501 (83,2%)
Elumuse mediaan (95% CI) (kuud)	13,4 (12,19 kuni 14,88)	14,5 (13,47 kuni 15,28)
Riskitiheduste suhe ^a		
<i>versus</i> CBZ25 + PRED	1,024	-
Ühepoolne 98,89% UCI	1,184	-
Ühepoolne 95% LCI	0,922	-

CBZ20 = kabasitakseel 20 mg/m², CBZ25 = kabasitakseel 25 mg/m², PRED = prednisoon/prednisoloon, CI = usaldusvahemik (*confidence interval*), LCI = usaldusvahemiku alumine piir (*lower bound of the confidence interval*), UCI = usaldusvahemiku ülemine piir (*upper bound of the confidence interval*)

^a Riskitiheduste suhte hindamiseks kasutati Coxi proportsionaalsete riskide regressioonimudelit.

Riskitiheduste suhe < 1

viitab väiksemale riskile kabasitakseeli annusega 20 mg/m² võrreldes annusega 25 mg/m².

Uuringus EFC11785 täheldatud kabasitakseeli annuse 25 mg/m² ohutusprofiil oli kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane uuringus EFC6193 täheldatuga. Uuring EFC11785 tõestas, et kabasitakseeli annusel 20 mg/m² on parem ohutusprofiil.

Tabel 5. Uuringu EFC11785 ohutusandmete kokkuvõtte: kabasitakseeli rühm annusega 25 mg/m² *versus* kabasitakseeli rühm annusega 20 mg/m²

	CBZ20 + PRED n = 580	CBZ25 + PRED n = 595
Tsüklite mediaanarv / ravi mediaankestus	6/18 nädalat	7/21 nädalat
Vähendatud annusega patsientide arv n (%)	20 kuni 15 mg/m ² : 58 (10,0%) 15 kuni 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	25 kuni 20 mg/m ² : 128 (21,5%) 20 kuni 15 mg/m ² : 19 (3,2%) 15 kuni 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed^a (%)		
Kõhulahtisus	30,7	39,8
Iiveldus	24,5	32,1
Väsimus	24,7	27,1
Hematuuria	14,1	20,8
Asteenia	15,3	19,7
Vähenenud söögiisu	13,1	18,5
Oksendamine	14,5	18,2

Kõhukinnisus	17,6	18,0
Seljavalu	11,0	13,9
Kliiniline neutropeenia	3,1	10,9
Kuseteede infektsioon	6,9	10,8
Perifeerne sensoorne neuropaatia	6,6	10,6
Düsgeusia	7,1	10,6
≥ 3. astme kõrvaltoimed^b		
(%)		
Kliiniline neutropeenia	2,4	9,6
Febriilne neutropeenia	2,1	9,2
Hematoloogilised		
kõrvalekalded^c (%)		
≥ 3. astme neutropeenia	41,8	73,3
≥ 3. astme aneemia	9,9	13,7
≥ 3. astme trombotsütopeenia	2,6	4,2

CBZ20 = kabasitakseel 20 mg/m², CBZ25 = kabasitakseel 25 mg/m², PRED = prednisoon/prednisoloon

^a Suurema kui 10% esinemissagedusega kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed

^b Suurema kui 5% esinemissagedusega ≥ 3. astme kõrvaltoimed

^c Laboratoorsete väärtuste põhjal

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama kabasitakseeliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta eesnäärmevähi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kabasitakseeli hinnati avatud mitmekeskuselises I/II faasi uuringus kokku 39 lapsel (uuringu I faasi osas vanus 4...18 aastat ja uuringu II faasi osas vanus 3...16 aastat). II faasi osa ei tõestanud kabasitakseeli efektiivsust lastel monoravimina annuses 30 mg/m² ajutüve sillaosa retsidiveerunud või refraktaarse, difuusse glioomi (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) ja vähediferentseerunud glioomi (*high grade glioma*, HGG) ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Populatsiooni farmakokineetika analüüs tehti 170 patsiendil, sealhulgas kaugelearenenud soliidtuumoritega patsiendid (n = 69), metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid (n = 34) ja metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid (n = 67).

Need patsiendid said kabasitakseeli annuses 10...30 mg/m² iga nädal või iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pärast kabasitakseeli manustamist ühetunnise infusioonina annuses 25 mg/m² metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidele (n = 67) oli C_{max} 226 ng/ml (variatsioonikordaja 107%) ning see saavutati ühetunnise infusiooni lõpuks (T_{max}). Keskmine AUC oli 991 ng.h/ml (variatsioonikordaja 34%).

Annusevahemikus 10...30 mg/m² ei täheldatud kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientidel (n = 126) annuse proportsionaalsuses suuremaid kõrvalekaldeid.

Jaotumine

Jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni juures (V_{ss}) oli 4870 l (1,84 m² kehapindala mediaanväärtusega patsiendil 2640 l/m²)

In vitro seondus kabasitakseel inimese seerumivalkudega 89%...92% ulatuses ja oli küllastumatu kuni 50 000 ng/ml, mis katab kliinilistes uuringutes täheldatud maksimaalse kontsentratsiooni. Kabasitakseel seondub peamiselt inimese seerumi albumiiniga (82,0%) ja lipoproteiinidega (87,9% HDL-iga, 69,8% LDL-iga ja 55,8% VLDL-iga). Vere-plasma kontsentratsioonide suhe inimese veres *in vitro* oli vahemikus 0,90...0,99, mis näitab, et kabasitakseel jaotub võrdselt vere ja plasma vahel.

Biotransformatsioon

Kabasitakseel metaboliseerub ulatuslikult maksas (> 95%), peamiselt CYP3A isoensüümi vahendusel (80%...90%). Kabasitakseel on inimese plasmas peamine ringlev ühend. Plasmas on tuvastatud seitse metaboliiti (sealhulgas kolm aktiivset metaboliiti, mis tekivad *O*-demetüülimisel), neist peamine moodustab 5% lähteaine kontsentratsioonist. Inimese uriini ja roojaga eritub ligikaudu 20 kabasitakseeli metaboliiti.

In vitro uuringute põhjal on potentsiaalne risk, et kliiniliselt olulises kontsentratsioonis võib kabasitakseel pärssida peamiselt CYP3A substraadiks olevate ravimite toimet. Siiski on üks kliiniline uuring näidanud, et kabasitakseel (25 mg/m², manustatuna ühekordselt ühetunnise infusioonina) ei muutnud CYP3A testsubstraadi midasolaami sisaldust plasmas. Seetõttu ei ole patsientidele terapeutilistes annustes CYP3A substraatide ja kabasitakseeli koosmanustamise korral kliinilist mõju oodata.

Teiste CYP-ensüümide (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6) substraadiks olevate ravimite toime võimaliku pärssimise riski ei ole, samuti ei ole riski CYP1A, CYP2C9 ja CYP3A induksiooniks kabasitakseeli mõjul. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* varfariini peamist biotransformatsioonirada 7-hüdrosüvarfariiniks, mida vahendab CYP2C9. Seetõttu ei ole *in vivo* oodata kabasitakseeli farmakokineetilist koostoimet varfariiniga. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* multiravimresistentseid valke (MRP) – MRP1 ja MRP2 ega orgaaniliste katioonide transporterit (OCT1). Kabasitakseel pärssis P-glükoproteiini (Pgp) transporti (digoksiin, vinblastiin), rinnavähi resistentset valket (Breast-Cancer-Resistant-Proteins, BCRP) (metotreksaat) ja orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP1B3) (CCK8) kontsentratsioonides, mis ületasid kliinilisi vähemalt 15 korda, kuid pärssis OATP1B1 (östradiol-17β-glükuroniid) transporti kontsentratsioonides, mis ületasid kliinilisi ainult 5 korda. Seetõttu on koostoime risk MRP, OCT1, Pgp ja OATP1B3 substraatidega *in vivo* annusega 25 mg/m² ebatõenäoline. Koostoime risk OATP1B1 transporteriga on olemas, eriti infusiooni ajal (1 tund) ja kuni 20 minutit pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast patsiendile ühetunnise infusioonina [¹⁴C]-kabasitakseeli annuse 25 mg/m² manustamist eritus kahe nädalaga ligikaudu 80% manustatud annusest. Kabasitakseel eritub mitme metaboliidina peamiselt roojaga (76% annusest); vähem kui 4% manustatud annusest eritub neerude kaudu kabasitakseeli ja selle metaboliitidena (2,3% uriiniga ravimpreparaadina muutumatul kujul).

Kabasitakseelil on suur plasmakliirens, 48,5 l/h (1,84 m² kehapindala mediaanväärtusega patsiendil 26,4 l/h/m²) ja pikk lõplik poolväärtusaeg, 95 tundi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 70 patsienti vanuses 65 aastat ja vanemad (57 patsienti vanuses 65...75 ja 13 patsienti üle 75 aasta) ei täheldatud vanuse mõju kabasitakseeli farmakokineetikale.

Lapsed

Kabasitakseeli ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses alla 18 eluaasta ei ole tõestatud.

Maksakahjustus

Kabasitakseel eritub peamiselt maksaainevahetuse kaudu.

Spetsiaalses uuringus, kus osales 43 pahaloomulise kasvaja ja maksakahjustusega patsienti, ei mõjutanud kerge maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis > 1 kuni ≤ 1,5 x ULN või ASAT > 1,5 x ULN) ega mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis > 1,5 kuni ≤ 3,0 x ULN)

kabasiakseeli farmakokineetikat. Kabasiakseeli maksimaalne talutav annus oli vastavalt 20 ja 15 mg/m².

Kolmel raske maksakahjustusega patsiendil (üldbilirubiin seerumis > 3 x ULN) täheldati kliirensi aeglustumist 39% võrra võrreldes kerge maksakahjustusega patsientidega, mis viitab raske maksakahjustuse teatud mõjule kabasiakseeli farmakokineetikale. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole kabasiakseeli maksimaalset talutavat annust kindlaks tehtud.

Arvestades ohutuse ja talutavuse andmeid, tuleb kerge maksakahjustusega patsientidel kabasiakseeli annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kabasiakseel on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kabasiakseel eritub neerude kaudu minimaalselt (2,3% annusest). Populatsiooni farmakokineetika analüüs, mis hõlmas 170 patsienti, sealhulgas 14 mõõduka neerukahjustusega patsienti (kreatiniini kliirens vahemikus 30...50 ml/min) ja 59 kerge neerukahjustusega patsienti (kreatiniini kliirens vahemikus 50...80 ml/min), näitas, et kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta oluliselt kabasiakseeli farmakokineetikat. Seda kinnitas spetsiaalne võrdlev farmakokineetiline uuring normaalse neerufunktsiooniga (8 patsienti), mõõduka neerukahjustusega (8 patsienti) ja raske neerukahjustusega (9 patsienti) soliidtuumoritega patsientidega, kes said mitu tsüklit ühekordse intravenoosse infusioonina kabasiakseeli annuses kuni 25 mg/m².

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid mis ilmsid koertel pärast ühekordset, viiepäevase vahega või igapäevast manustamist kliinilisest väiksema süsteemse kontsentratsiooni korral ning millel võib olla kliiniline tähendus: arteriolaarne/periarteriolaarne maksaneeroos, sapijuhakeste hüperplaasia ja/või hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimed, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid mis ilmsid rottidel kordusannuste toksilisuse uuringutes kliinilisest suurema süsteemse kontsentratsiooni korral ning millel võib olla kliiniline tähendus: silmakahjustused, mida iseloomustas silmaläätse subkapsulaarsete kiudude turse/degeneratsioon. Kaheksa nädala pärast olid need toimed osaliselt taandunud.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole kabasiakseeliga tehtud.

Kabasiakseel ei kutsunud esile mutatsioone bakteriaalse pöördmutatsiooni (Amesi) proovis. See ei olnud *in vitro* katses inimese lümfotsüütidega klastogeenne (ei kutsunud esile kromosoomaberratsiooni, kuid suurendas polüpoidsete rakkude arvu) ja *in vivo* katses rottidel kutsus esile pisituumade arvu suurenemise. Need genotoksilisuse leiud on selle ühendi puhul olemuslikud ja tulenevad selle farmakoloogilisest toimest (tubuliini depolümeerisatsiooni pärssimine) ning seda on täheldatud ka teiste samasuguse farmakoloogilise toimega ravimpreparaatide puhul.

Kabasiakseel ei mõjutanud sellega ravitud isasrottide paaritumisvõimet ega fertiilsust. Kordusannuste toksilisuse uuringutes täheldati rottidel seemnepõiekestes degeneratsiooni ja munandites seemnetorukete atroofiat ning koertel munandite degeneratsiooni (minimaalset üksikute epiteelirakkude nekroosi munandimanustes). Süsteemne kontsentratsioon loomadel oli sarnane või väiksem kui inimesel, kes saab kabasiakseeli kliiniliselt olulises annuses.

Emasrottidele 6. kuni 17. gestatsioonipäevani üks kord ööpäevas intravenoosselt manustatud kabasiakseel kutsus esile embrüofetaalse toksilisuse, mis oli seotud toksilisusega emasloomale, ning see avaldus lootesurma ja loote skeleti luustumise hilinemisega seotud keskmise kehamassi vähenemisena. Süsteemne kontsentratsioon loomadel oli väiksem kui inimesel, kes saab kabasiakseeli kliiniliselt olulises annuses. Rottidel läbis kabasiakseel platsentaarbarjääri.

Rottidel erituvad kabasiakseel ja selle metaboliidid emapiimaga 24 tunni jooksul koguses, mis moodustab kuni 1,5% manustatud annusest.

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringute tulemused näitasid, et kabasitakseeli kasutamine ei ohusta olulisel määral veekeskkonda (kasutamata ravimi hävitamise kohta vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Veevaba sidrunhape (pH reguleerimiseks)
Veevaba etanool
Makrogool 300

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Ettevalmistamiseks ja manustamiseks ei tohi kasutada PVC-st infusioonikonteinereid ega polüüretaanist infusioonisüsteeme.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast esmast avamist

Mitmeannuseline viaal.

Pärast esmast avamist on ravim viaalis stabiilne kuni 28 päeva, kui seda hoitakse toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) valguse eest kaitstult või mittekaitstult või külmkapis (2 °C kuni 8 °C) valguse eest kaitstult.

Pärast lahjendamist infusioonikotti/-pudelis

Infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 5% glükoosilahuse ja 0,9% naatriumkloriidilahuse kasutamisel kontsentratsioonidega 0,10 mg/ml ja 0,26 mg/ml kuni 3 päeva jooksul, kui seda hoitakse toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) valguse eest kaitstult või mittekaitstult ning 7 päeva jooksul, kui seda hoitakse külmkapis (2 °C kuni 8 °C) valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Manustamisel peab kasutama 0,22-mikromeetrise nominaalsuuruse pooridega infusioonisüsteemisest filtrit (nimetatakse ka 0,2-mikromeetriseks filtriks).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast esmast avamist ja ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

4,5 ml või 6 ml kontsentrati hallist fluoropolümeerikattega klorobutüülkummist korgiga I tüüpi klaasist läbipaistvas, värvitus viaalis. Viaalid on suletud alumiiniumist lukustusrõngaga, millel on äratõmmatav plastkaas.

Pakendi suurused: 1 või 5 viaali, mis sisaldavad 4,5 ml või 6 ml kontsentrati.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Cabazitaxel Sandoz't tohivad ette valmistada ja manustada ainult töötajad, kes on saanud tsütotoksiliste ainete käsitlemise väljaõppe. Rasedad ei tohi ravimpreparaati käsitseda. Nagu teiste kasvajaavastaste ainete, tuleb Cabazitaxel Sandoz lahuseid käsitseda ja ette valmistada ettevaatusega, arvestades kaitseseadmete ja isikukaitsevahendite (nt kindad) kasutamist ja ettevalmistamise eeskirju. Kui Cabazitaxel Sandoz satub käsitlemise ajal mis tahes hetkel nahale, tuleb see kohe seebi ja veega hoolikalt maha pesta. Kui see satub limaskestadele, tuleb see kohe hoolikalt veega maha pesta.

Lugege KOGU see lõik hoolikalt läbi. Cabazitaxel Sandoz't tuleb enne manustamist ÜKS kord lahjendada. Järgige allpool olevaid ettevalmistamise juhiseid.

Infusioonilahuse ettevalmistamiseks tuleb ravim aseptikareegleid järgides lahjendada, järgides alltoodud juhiseid.

Patsiendi jaoks vajaliku annuse manustamiseks võib vaja minna rohkem kui ühte kontsentrati viaali.

Infusiooniks lahjendamine

1.

Tõmmake viaalist gradueeritud süstlaga aseptiliselt vajalik kogus kontsentrati (cabazitakseel 10 mg/ml). Näiteks Cabazitaxel Sandoz 45 mg annuse korral on vaja 4,5 ml kontsentrati.

2.

Süstige see steriilses PVC-vabas konteineris olevasse infusioonilahusesse (5% glükoosilahusesse või 0,9% naatriumkloriidilahusesse). Infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,10 mg/ml kuni 0,26 mg/ml.

3.

Eemaldage süstal ja segage infusioonikoti või -pudeli sisu käsitsi loksutades.

4.

Saadud infusioonilahust tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida samamoodi nagu kõiki parenteraalseid ravimeid. Kuna infusioonilahus on üliküllastunud, võib see aja jooksul kristalliseeruda. Sellisel juhul ei tohi lahust kasutada, vaid tuleb hävitada.

Infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Teatud tingimustel, mis on nimetatud ülal lõigus „Kõlblikusaeg ja säilitamise eritingimused“, võib säilivusaeg olla pikem.

Manustamisel peab kasutama 0,22-mikromeetrise nominaalsuuruse pooridega infusioonisüsteemisest filtrit (nimetatakse ka 0,2-mikromeetriseks filtriks).

Cabazitaxel Sandoz'e ettevalmistamiseks ja manustamiseks ei tohi kasutada PVC-st infusioonikonteinereid ega polüuretaanist infusioonisüsteeme.

Cabazitaxel Sandoz't ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mida siin on nimetatud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1012220

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.11.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2020