

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cabazitaxel Fresenius Kabi, 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg kabazitakseeli.

Üks vial 3 ml kontsentraadiga sisaldab 60 mg kabazitakseeli.

INN. *Cabazitaxelum*

Tedaolevat toimet omav abiaine

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim sisaldab 395 mg/ml veevaba etanooli, st iga 3 ml vial sisaldab 1185 mg veevaba etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Kontsentraat on selge värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Cabazitaxel Fresenius Kabi kasutamine peab olema piiratud tsütotoksilistele ravimitele spetsialiseerunud osakondadega ning seda tohib manustada ainult kasvajakasvatasele keemiaravile spetsialiseerunud arsti järelevalve all. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide, nagu hüpotensiooni ja bronhospasmi ravivahendid ja varustus peavad olema käepärast (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon

Vähemalt 30 minutit enne igat kabazitakseeli manustamist tuleb teha soovitatav premedikatsioon järgnevate intravenoosselt manustatavate ravimitega, et vähendada ülitundlikkuse ohtu ja raskusastet:

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

Soovitatav on antiemeetiline profülaktika suu kaudu või intravenoosselt, vastavalt vajadusele.

Kogu ravi vältel peab tagama patsiendi piisava hüdratsiooni, et vältida tüsistusi, nt neerupuudulikkust.

Annustamine

Kabasitakseeli soovituslik annus on 25 mg/m², manustatuna 1-tunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel kombinatsioonis 10 mg prednisooni või prednisolooniga, manustatuna suu kaudu iga päev kogu ravi vältel.

Annuse kohandamine

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

Tabel 1. Soovitused annuse kohandamiseks kõrvaltoimete tõttu kabasitakseeliga ravitud patsientidel

Kõrvaltoime	Annuse kohandamine
Prolongeeritud (üle 1 nädala) ≥ 3 . raskusastme neutropeenia, vaatamata asjakohasele ravile, k.a G-CSF	Ravi edasilükkamine, kuni neutrofiilide üldarv on > 1500 rakku/mm ³ ; seejärel vähendada kabasitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
Febriilne neutropeenia või neutropeeniline infektsioon	Ravi edasilükkamine kuni paranemise või taandumiseni ja kuni neutrofiilide üldarv on > 1500 rakku/mm ³ ; seejärel vähendada kabasitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
≥ 3 . raskusastme või persisteeriv diarröa vaatamata asjakohasele ravile, k.a vedeliku ja elektrolüütide asendamine	Ravi edasilükkamine kuni paranemise või taandumiseni; seejärel vähendada kabasitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .
> 2 . raskusastme perifeerne neuropaatia	Ravi edasilükkamine kuni paranemiseni; seejärel vähendada kabasitakseeli annust tasemelt 25 mg/m ² tasemele 20 mg/m ² .

Kui patsiendil püsib mis tahes nimetatud kõrvaltoime annusega 20 mg/m², võib kaaluda edasist annuse vähendamist tasemele 15 mg/m² või ravi katkestamist kabasitakseeliga. Andmed patsientide ravi kohta annustega, mis on väiksemad kui 20 mg/m², on piiratud.

Kaasuvad ravimid

Peab vältima kaasuvat ravi CYP3A tugevatoimeliste indutseerijate või tugevatoimeliste inhibiitoritega. Kui CYP3A tugevatoimeliste inhibiitoritega koosmanustamine on siiski vajalik, tuleb kaaluda kabasitakseeli annuse vähendamist 25% võrra (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Kabasitakseel metaboliseerub suurel määral maksas. Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis > 1 kuni $< 1,5$ x normväärtuse ülapiir (ULN) või aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $> 1,5$ x ULN) tuleb kabasitakseeli annust vähendada tasemele 20 mg/m². Kerge maksakahjustusega patsientidele tuleb kabasitakseeli manustada ettevaatlikult ja hoolikalt ohutust jälgides.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $> 1,5$ kuni $\leq 3,0$ x ULN) oli maksimaalne talutav annus 15 mg/m². Mõõduka maksakahjustusega patsientidele ravi plaanisel ei tohi kabasitakseeli annus ületada 15 mg/m². Praegu on siiski vähe andmeid selle annuse efektiivsuse kohta.

Kabasitakseeli ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele (üldbilirubiin seerumis ≥ 3 x ULN (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)).

Neerukahjustusega patsiendid

Kabasitakseel eritub neerude kaudu minimaalselt. Neerukahjustusega patsientidel, kes ei vaja dialüüsravi, ei ole annuse kohandamine vajalik. Terminaalses staadiumis neeruhaigusega (kreatiniini

kliirens (CLCR < 15 ml/min/1,73 m²) patsientide kohta on andmeid piiratult, mistõttu peab nende ravimisel olema ettevaatlik ja neid ravi ajal hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

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

Lapsed

Puudub kabasitakseeli asjakohane kasutus lastel.

Kabasitakseeli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Cabazitaxel Fresenius Kabi't manustatakse intravenoosselt.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

Ei tohi kasutada polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonimahuteid ja polüuretaanist infusioonikomplekte. Cabazitaxel Fresenius Kabi't ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus kabasitakseeli, teiste taksaanide, polüsorbaat 80 või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Neutrofiilide üldarv väiksem kui 1500/mm³.
- Raske maksakahjustus (üldbilirubiin ≥ 3 x ULN).
- Samaaegne vaktsineerimine kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kõik patsiendid peavad saama premedikatsiooni enne kabasitakseeli infusiooni alustamist (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, mistõttu peavad käepärast olema hüpotensiooni ja bronhospasmi ravivõimalused ja vahendid. Võivad tekkida rasked reaktsioonid, sealhulgas generaliseerunud lööve/erüteem, hüpotensioon ja bronhospasm. Rasked ülitundlikkusreaktsioonid võivad tingida vajaduse kabasitakseeli manustamise koheseks katkestamiseks ja asjakohase ravi alustamiseks.

Ülitundlikkusreaktsiooniga patsiendid peavad lõpetama ravi kabasitakseeliga (vt lõik 4.3).

Luuüdi supressioon

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

Neutropeeniaohht

Kabasitakseeliga ravitavatele patsientidele võidakse profülaktikaks manustada G-CSF-i vastavuses Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (ASCO) ravijuhistega ja/või kehtivate raviasutuse juhistega, et vähendada neutropeeniaohtu või selle tüsistusi (febriilne neutropeenia, prolongeeritud neutropeenia või neutropeeniline infektsioon). Esmast profülaktikat G-CSF-iga peab kaaluma kõrget riski sisaldavate kliiniliste tunnusjoontega patsientidel (vanus > 65 aastat, halb sooritusvõime, eelnevad febriilse neutropeenia episoodid, ulatuslik eelnev kiiritusravi, halb toitumuslik seisund või muud tõsised kaasuvad haigused), mis loovad eelsoodumuse prolongeeritud neutropeenia tüsistuste sagenemiseks. On tõestatud, et G-CSF-i kasutamine vähendab neutropeenia teket ja raskusastet. Neutropeenia on kabasitakseeli kõige tavalisem kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Vererakkude diferentsiaalloodendus on hädavajalik iga nädal 1. ravitsükli jooksul ning seejärel enne iga uut ravitsükli, et vajadusel kohandada annust.

Febrilise või prolungeeritud neutropeenia korral peab annust vähendama vaatamata asjakohasele ravile (vt lõik 4.2).

Patsientide ravi tohib taasalustada ainult pärast neutrofiilide üldarvu taastumist tasemele $\geq 1500/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.3).

Seedetrakti häired

Tõsise gastrointestinaalse toksilisuse varajasteks sümptomiteks võivad olla kõhuvalu ja hellus, palavik, püsiv kõhukinnisus, kõhulahtisus koos neutropeeniaga või ilma ning neid tuleb hinnata ja koheselt ravida. Vajalik võib olla kabasitakseeliga ravi edasi lükkamine või katkestamine.

Iivelduse, oksendamise, diarröa ja dehüdratsiooni oht

Kui pärast kabasitakseeli manustamist tekib patsiendil diarröa, võib selle raviks kasutada tavapäraseid kõhulahtisuse ravimeid. Peab rakendama asjakohaseid meetmeid patsientide rehüdratsiooni tagamiseks. Diarröa võib tekkida sagedamini patsientidel, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi kõhu- ja vaagnapiirkonda. Veetustumine on tavapärasem 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Patsientide rehüdratsiooniks peab rakendama asjakohaseid meetmeid ning kontrollima ja korrigeerima seerumi elektrolüütide, eriti kaaliumi sisaldust. ≥ 3 . raskusastme diarröa korral võib osutada vajalikuks ravi edasilükkamine või annuse kohandamine (vt lõik 4.2). Iiveldust ja oksendamist võib ravida tavapärase antiemeetikumidega.

Tõsiste seedetrakti kõrvaltoimete riskid

Kabasitakseeliga ravitud patsientidel on teatatud seedetrakti verejooksust ja perforatsioonist, iileusest, koliidist, k.a surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.8). Ettevaatus on vajalik järgnevate patsientide ravimisel, kellel on suurim risk seedetrakti tüsistuste tekkeks: neutropeeniaga patsiendid, eakad, samaaegne ravi MSPVA, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitori või antikoagulandiga, eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi või seedetrakti haigus, nagu haavand ja seedetrakti veritsus.

Perifeerne neuropaatia

Kabasitakseeliga ravitaval patsientidel on täheldatud perifeerse neuropaatia, perifeerse sensoorse neuropaatia (nt paresteesia, düsesteesia) ja perifeerse motoorse neuropaatia juhte. Kabasitakseeliga ravitavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid oma arsti enne ravi jätkamist neuropaatia sümptomite, nt valu, põletustunde, torkimistunde, tuimuse või nõrkuse tekkest. Arstid peavad hindama neuropaatia olemasolu või halvenemist enne igat ravitsükli. Ravi tuleb edasi lükata kuni sümptomite paranemiseni. Püsiva ≥ 2 . raskusastme perifeerse neuropaatia korral peab kabasitakseeli annust vähendama tasemelt $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ tasemele $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (vt lõik 4.2).

Aneemia

Kabasitakseeliga ravitaval patsientidel on täheldatud aneemiat (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist kabasitakseeliga ning kui patsiendil on aneemia või verekaotuse nähud või sümptomid, peab kontrollima hemoglobiini ja hematokriti. Patsientidega, kelle hemoglobiin on $< 10 \text{ g}/\text{dl}$, peab olema ettevaatlik ning rakendama asjakohaseid meetmeid vastavalt kliinilisele näidustusele.

Neerupuudulikkuse oht

Teatatud on neerukahjustusest seoses sepsisega, diarröast ja oksendamisest tingitud tõsise dehüdratsiooniga ning obstruktiivse uropaatiaga. Täheldatud on neerupuudulikkust, k.a fataalseid juhte. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb kindlaks teha selle põhjus ja patsienti intensiivselt ravida. Kogu ravi vältel kabasitakseeliga tuleb tagada adekvaatne hüdratsioon. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid koheselt ööpäevase uriinikoguse olulisest muutumisest. Seerumi kreatiniinisaldust tuleb kontrollida enne ravi algust, koos iga vererakkude diferentsiaalloodusega ja alati, kui patsient teatab uriinihulga muutumisest. Ravi kabasitakseeliga tuleb katkestada neerufunktsiooni mis tahes vähenemise korral kuni neerupuudulikkuse CTCAE 4.0 ≥ 3 . raskusastmeni.

Respiratoorsed häired

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

Patsiente, kellel tekivad pulmonaalsed sümptomid või olemasolevad sümptomid süvenevad, peab hoolikalt jälgima, viivitamatult uurima ja asjakohaselt ravima. Soovitatav on katkestada ravi

kabasiakseeliga, kuni diagnoos on selgunud. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib seisundit parandada. Kabasiakseeliga ravi taasalustamise kasu peab hoolikalt hindama.

Südame rütmihäirete oht

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

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastased) võib olla suurem tõenäosus teatud kõrvaltoimete, k.a neutropeenia ja febrilise neutropeenia tekkeks (vt lõik 4.8).

Maksakahjustusega patsiendid

Ravi Cabazitaxel Fresenius Kabi'ga on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis $> 3 \times \text{ULN}$; vt lõigud 4.3 ja 5.2).

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

Koostoimed

Peab vältima koosmanustamist tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega, sest need võivad suurendada kabasiakseeli kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Kui koosmanustamist CYP3A tugevatoimeliste inhibiitoritega ei saa vältida, tuleb kaaluda toksilisuse hoolikat jälgimist ja kabasiakseeli annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Peab vältima koosmanustamist tugevatoimeliste CYP3A indutseerijatega, sest need võivad vähendada kabasiakseeli kontsentratsiooni vereplasmas (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Abiained

Ravim sisaldab 395 mg alkoholi (etanooli) 1 ml-s, mis vastab 39,5 mahu%-le, 2,25 ml annuses sisalduv kogus vastab 23 ml õllele või 9 ml veinile.

Ravimi 45 mg annuse manustamine täiskasvanule kehakaaluga 70 kg põhjustab etanooli kontsentratsiooni 12,7 mg/kg, mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist ligikaudu 2,12 mg 100 ml-s.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

CYP3A inhibiitorid

CYP3A tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooli korduv manustamine (400 mg üks kord ööpäevas) põhjustas kabasiakseeli kliirensi vähenemist 20% võrra, mis vastab AUC suurenemisele 25% võrra. Seetõttu tuleb CYP3A tugevatoimeliste inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, vorikonasool) samaaegset manustamist vältida, sest kabasiakseeli kontsentratsioon vereplasmas võib suurened (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Koosmanustamine CYP3A mõõduka inhibiitori aprepitandiga ei mõjutanud kabasiakseeli kliirensit.

CYP3A indutseerijad

CYP3A tugevatoimelise inhibiitori rifampiini korduv manustamine (600 mg üks kord ööpäevas) põhjustas kabasiakseeli kliirensi vähenemist 21% võrra, mis vastab AUC suurenemisele 17% võrra. Seetõttu tuleb CYP3A tugevatoimeliste indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal) samaaegset manustamist vältida, sest kabasiakseeli kontsentratsioon vereplasmas võib väheneda (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Lisaks peavad patsiendid hoiduma naistepuna ürdi kasutamisest.

OATP1B1

On tõendatud, et kabasitakseel püsib *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. Enne infusiooni ja vähemalt 3 tundi pärast infusiooni lõppu on soovitatav jätta 12-tunnine vahemik enne OATP1B1 substraatide manustamist.

Vaktsineerimised

Elus- või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine tsütotoksilisest keemiaravist tingitud puuduliku immuunsusega patsientidele võib põhjustada tõsiseid või fataalseid infektsioone. Kabasitakseeliga ravitavate patsientide vaktsineerimist nõrgestatud elusvaktsiinidega peab vältima. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid ravivastus neile vaktsiinidele võib olla nõrgem.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kabasitakseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele emasloomale toksilistes annustes (vt lõik 5.3) ning et kabasitakseel läbib platsentaarbarjääri (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib kabasitakseeli kasutamine raseduse ajal põhjustada kahjulikku toimet lootele.

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

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud, et kabasitakseel/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski imikutele ei saa välistada.

Kabasitakseeli ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsetes on näidatud, et kabasitakseel kahjustas isaste rottide ja koerte reproduktiivsüsteemi, mõjutamata funktsionaalselt fertiilsust (vt lõik 5.3). Arvestades taksaanide farmakoloogilist toimet ja genotoksilist potentsiaali ning antud klassi mitmete toimeainete mõju fertiilsusele loomkatsetes, ei saa välistada mõju meeste fertiilsusele.

Kuna võimalik on mõju meessugurakkudele ning kokkupuude seemnevedeliku vahendusel, peavad kabasitakseeliga ravitavad mehed rakendama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid kogu ravi vältel ning 6 kuud pärast kabasitakseeli viimase annuse manustamist. Võimaliku kokkupuute vältimiseks seemnevedeliku vahendusel peavad kabasitakseeliga ravitavad mehed vältima teiste isikute kokkupuudet ejakulaadiga kogu ravi vältel. Meestele peab soovitama sperma konserveerimise alast nõustamist enne ravi alustamist kabasitakseeliga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kabasitakseel mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest see võib põhjustada väsimust ja pearinglust. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot või käsitseta masinaid, kui neil esineb ravi ajal neid kõrvaltoimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kabasitakseeli ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hinnati 3 randomiseeritud avatud kontrollrühmaga uuringus (TROPIC, PROSELICA ja CARD) kokku 1092-l metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsiendil, keda raviti kabasitakseeliga annuses 25 mg/m² üks kord iga 3 nädala järel. Kabasitakseeli ravi kestuse mediaan oli 6 kuni 7 tsüklit. Järgnevas tabelis on kõrvaltoimete esinemissagedused nende 3 uuringu koondandmete põhjal.

Kõige sagedamad iga raskusastme kõrvaltoimed olid aneemia (99,0%), leukopeenia (93,0%), neutropeenia (87,9%), trombotsütopeenia (41,1%), diarröa (42,1%) väsimus (25,0%) ja asteenia (15,4%). Kõige sagedamad ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed, mis tekkisid vähemalt 5%-l patsientidest, olid neutropeenia (73,1%), leukopeenia (59,5%), aneemia (12,0%), febrilne neutropeenia (8,0%) ja diarröa (4,7%).

Ravi kabasitakseeliga katkestati kõrvaltoimete tõttu sarnase esinemissagedusega kõigis 3 uuringus (18,3% TROPIC, 19,5% PROSELICA ja 19,8% CARD). Kõige sagedamad ($> 1\%$) kõrvaltoimed, mille tõttu tuli ravi kabasitakseeliga katkestada, olid hematuuria, väsimus ja neutropeenia.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte koondtabelina

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2 vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele ja esinemissageduse kategooriatele. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete raskusaste vastab CTCAE 4.0 määratlusele (≥ 3 . raskusaste = $G \geq 3$). Esinemissagedused hõlmavad kõiki raskusastmeid ning on määratletud järgnevalt: 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. Kõrvaltoimed ja hematoloogilised kõrvalekalded, millest teatati kabasitakseeli ja prednisooni või prednisolooni kombinatsioonravi korral koondandmete analüüsis (n = 1092)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed n (%)			≥ 3 . raskusaste n (%)
		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septiline šokk			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Tselluliit			8 (0,7)	3 (0,3)
	Kuseteede infektsioon		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripp		22 (2,0)		0
	Tsüstiit		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ülemiste hingamisteede infektsioon		23 (2,1)		0
	<i>Herpes zoster</i>		14 (1,3)		0
	Kandidiaas		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Aneemia ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombotsütopeenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febriilne neutropeenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus			7 (0,6)	0
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehüdratsioon		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hüperglükeemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hüpokaleemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Psühhiaatrilised häired	Insomnia		45 (4,1)		0
	Ärevus		13 (1,2)		0
	Segasus seisund		12 (1,1)		2 (0,2)
	Düsgeusia		64 (5,9)		0

Närvisüsteemi häired	Maitsetundlikkuse häired		56 (5,1)		0
	Perifeerne neuropaatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifeerne sensoorne neuropaatia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polüneuropaatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Paresteesia		46 (4,2)		0
	Hüpesteesia		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Pearinglus		63 (5,8)		0
	Peavalu		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Ishias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Silma kahjustused	Konjunktiviit		11 (1,0)		0
	Suurenend pisaravoolus		22 (2,0)		0
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertiigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Südame häired*	Kodade virvendus		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahhükardia		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon		38 (3,5)		5 (0,5)
	Süvaveenitromboos		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hüpertensioon		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostaatiline hüpotensioon			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kuumahood		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Õhetus			9 (0,8)	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Kõha		79 (7,2)		0
	Suu ja neelupiirkonna valu		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumoonia		26 (2,4)		16 (1,5)
	Kopsuarteri trombemboolia		30 (2,7)		23 (2,1)
Seedetrakti häired	Diarröa	460 (42,1)			51 (4,7)
	Iiveldus	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oksendamine	207 (19,0)			14 (1,3)
	Kõhukinnisus	202 (18,5)			8 (0,7)
	Kõhuvalu		105 (9,6)		15 (1,4)
	Düspepsia		53 (4,9)		0
	Ülakõhuvalu		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemorroidid		22 (2,0)		0
	Gastroösofageaalne reflukshaigus		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Päraku hemorraagia		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suukuivus		19 (1,7)		2 (0,2)
	Kõhupuhitus		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatiit		46 (4,2)		2 (0,2)
	Iileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastriit			10 (0,9)	0
	Koliit			10 (0,9)	5 (0,5)
	Seedetrakti perforatsioon			3 (0,3)	1 (< 0,1)

	Seedetrakti hemorraagia			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia		80 (7,3)		0
	Kuiv nahk		23 (2,1)		0
	Erüteem			8 (0,7)	0
	Küünthe kahjustus		18 (1,6)		0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Liigesevalu		88 (8,1)		9 (0,8)
	Valu jäsemetes		76 (7,0)		9 (0,8)
	Lihasspasmid		51 (4,7)		0
	Lihasevalu		40 (3,7)		2 (0,2)
	Rindkere lihaste ja luustiku valu		34 (3,1)		3 (0,3)
	Lihasnõrkus		31 (2,8)		1 (0,2)
	Küljevalu		17 (1,6)		5 (0,5)
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerupuudulikkus		21 (1,9)		14 (1,3)
	Neerupuudulikkus			8 (0,7)	6 (0,5)
	Düsuuria		52 (4,8)		0
	Neerukoolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakisuuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hüdronefroos		25 (2,3)		13 (1,2)
	Kusepeetus		36 (3,3)		4 (0,4)
	Kusepidamatus		22 (2,0)		0
	Kuseteede obstruktsioon			8 (0,7)	6 (0,5)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Vaagnapiirkonna valu		20 (1,8)		5 (0,5)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Püreeksia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerne ödeem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Limaskestast põletik		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Valu		36 (3,3)		7 (0,6)
	Valu rindkeres		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödeem			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Külmavärinad		12 (1,1)		0
	Halb enesetunne		21 (1,9)		0
Uuringud	Kaalulangus		81 (7,4)		0
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a põhineb laboratoorsetel väärtustel

* vt detailne kirjeldus allpool

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Neutropeenia ja sellega seotud kliinilised juhud

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

≥ 3. raskusastme neutropeenia esinemissagedus laboriandmete põhjal varieerus 44,7%...76,7% sõltuvalt G-CSF-i manustamisest, olles väikseim G-CSF-i profülaktilisel manustamisel. Sarnaselt varieerus febrilise neutropeenia esinemissagedus 3,2%...8,6%.

Neutropeenilistest tüsistustest (k.a febrilne neutropeenia, neutropeeniline infektsioon/sepsis ja neutropeeniline koliit), mis mõnikord lõppesid surmaga, teatati 4,0%-l patsientidest, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga ja 12,8%-l patsientidest, kes ei saanud.

Südame häired ja arütmiaid

Koondandmete analüüsi põhjal teatati südamejuhtudest 5,5%-l patsientidest, kellest 1,1%-l oli ≥ 3. raskusastme südame rütmihäire. Tahhükardiat esines kabasitakseeliga 1,0%-l, millest vähem kui 0,1% oli ≥ 3. raskusastmega. Kodade virvenduse esinemissagedus oli 1,3%. Südamepuudulikkusest teatati 2 patsiendil (0,2%), kellest üks suri. Fataalsest vatsakeste fibrillatsioonist teatati 1 patsiendil (0,3%) ning südameseiskusest 3 patsiendil (0,5%). Ükski juht ei olnud uurija hinnangul ravimiga seotud.

Hematuuria

Koondandmete analüüsis oli mis tahes raskusastme hematuuria esinemissagedus 18,8% annusega 25 mg/m² (vt lõik 5.1). Peaaegu pooltel juhtudest leiti dokumenteeritud soodustavaid kaastegureid, nt haiguse progressioon, instrumentide kasutamine protseduuridel, infektsioon või ravi antikoagulantide, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või atsetüülsalitsüülhappega.

Muud laboratoorsed kõrvalekalded

Koondandmete analüüsis olid ≥ 3. raskusastme aneemia, ASAT-i, ALAT-i ja bilirubiini sisalduse suurenemise esinemissagedused laboratoorse leiu alusel vastavalt 12,0%, 1,3%, 1,0% ja 0,5%.

Seedetrakti häired

Täheldatud on koliiti (sealhulgas enterokoliit ja neutropeeniline enterokoliit) ning gastriiti. Teatatud on ka seedetrakti verejooksust, seedetrakti perforatsioonist ja iileusest (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed häired

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

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt on teatatud tsüstiidist, k.a hemorraagilisest tsüstiidist kiiritusravi järelreaktsioonina.

Lapsed

Vt lõik 4.2.

Muud eripopulatsioonid

Eakad

1092 patsiendi hulgas, keda eesnäärmevähi uuringutes raviti kabasitakseeliga annuses 25 mg/m², olid 755 patsienti 65-aastased või vanemad, k.a 238 patsienti vanuses üle 75 aasta. Mittehematoloogilised kõrvaltoimed, millest teatati 65-aastastel ja vanematel patsientidel ≥ 5% sagedamini kui noorematel patsientidel, olid väsimus (33,5% vs. 23,7%), asteenia (23,7% vs. 14,2%), kõhukinnisus (20,4% vs. 14,2%) ja düspnoe (10,3% vs. 5,6%). 65-aastastel ja vanematel patsientidel oli samuti noorematest 5% sagedamini neutropeeniat (90,9% vs. 81,2%) ja trombotsütopeeniat (48,8% vs. 36,1%). ≥ 3. raskusastme neutropeeniast ja febrilsest neutropeeniast teatati suurima sageduserinevusega vanuserühmade vahel (vastavalt 14% ja 4% sagedamini ≥ 65-aastastel patsientidel, võrreldes patsientidega, kes olid nooremad kui 65 aastat) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Kabasiitakseelile ei ole teadaolevat antidooti. Üleannustamise prognoositavad kõrvaltoimed seisnevad kõrvaltoimete ägenemises luuüdi supressiooni ja seedetrakti häiretena.

Üleannustamise korral peab patsienti hoidma spetsialiseerunud osakonnas hoolika jälgimise all. Patsientidele tuleb manustada G-CSF-i nii ruttu kui võimalik pärast üleannustamise avastamist. Tuleb rakendada teisi asjakohaseid sümptomaatilise ravi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Kabasiitakseel on kasvjavastane aine, mis toimib, häirides rakkude mikrotubulaarset võrgustikku. Kabasiitakseel seondub tubuliiniga ning soodustab mikrotoobulite moodustumist tubuliinist, takistades samal ajal nende lagundamist. See viib mikrotoobulite stabiliseerumiseni, mille tulemuseks on rakkude mitootilise ja interfaasifunktsioonide pärssimine.

Farmakodünaamilised toimed

Kabasiitakseelil oli laiaspektriline kasvjavastane aktiivsus inimese kaugelearenenud kasvajakoe siirikutesse hiirtel. Kabasiitakseel toimib dotsetakseeli suhtes tundlikele kasvajatele. Lisaks toimis kabasiitakseel kasvajakomponentidele, mis olid resistentsed keemiaravile, k.a dotsetakseel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kabasiitakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonravis prednisooni või prednisolooniga hinnati randomiseeritud avatud rahvusvahelises mitmekeskuselises III faasi uuringus (uuring EFC6193) patsientidega, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mida oli eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemi alusel.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elulemus (PFS), määratletuna ajana randomiseerimise hetkest kuni kasvaja progressioonini, prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) progressioonini, valu progressioonini või surmani mis tahes põhjusel, mis iganes esimesena toimus; kasvaja ravivastuse määr RECIST-i (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriumite alusel; PSA progressioon, määratletuna kui PSA suurenemine $\geq 25\%$ ravile mitteallunud juhtudel või $> 50\%$ ravile allunud juhtudel; PSA ravivastus (PSA sisalduse vähenemine seerumis vähemalt 50%); valu progressioon (hinnatuna McGill-Melzack'i küsimustiku PPI skaala (*Present Pain Intensity*) ja valuvaigisti skoori (AS, *analgesic score*) alusel) ning valu ravivastus (määratletuna kui PPI mediaani enam kui 2-punktiline vähenemine ilma AS-i kaasuva suurenemiseta või valuvaigistite kasutamise vähenemine $\geq 50\%$ AS-i keskmisest lähteväärtusest ilma valu kaasuva lisandumiseta).

Kokku 755 patsienti randomiseeriti saama ravi kabasiitakseeliga annuses 25 mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 10 mg suu kaudu iga päev, kokku maksimaalselt 10 tsükli (n = 378), või mitoksantrooniga annuses 12 mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 10 mg suu kaudu iga päev, kokku maksimaalselt 10 tsükli (n = 377).

Uuringusse kaasati patsiente vanuses üle 18 aasta, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mis oli mõõdetav RECIST-i kriteeriumite alusel, või mittemõõdetav haigus koos PSA suurenemisega või uute kollete ilmnemisega ning ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

sooritusvõime 0...2. Patsientidel pidi olema neutrofiile > 1500/mm³, trombotsüüte > 100 000/mm³, hemoglobiin > 10 g/dl, kreatiniin < 1,5 x ULN, üldbilirubiin < 1 x ULN, ASAT ja ALAT < 1,5 x ULN.

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel viimase 6 kuu jooksul oli olnud südame paispuudulikkus või müokardiinfarkt, ning ravimata südamearütmia, isheemiatõvega ja/või hüpertensiooniga patsiente.

Ravirühmade demograafilised näitajad, k.a vanus, rass ja ECOG sooritusvõime (0...2) olid hästi tasakaalus. Kabasitakseeli rühmas oli keskmine vanus 68 aastat (vahemik 46...92) ning rassiline jaotus oli 83,9% europiidne, 6,9% aasia/idamaa, 5,3% mustanahalised ja 4% muud.

Ravitsükliite arvu mediaan oli kabasitakseeli rühmas 6 ja mitoksantrooni rühmas 4. Patsientide osakaal, kellel viidi uuringuravi lõpuni (10 tsüklit), oli kabasitakseeli rühmas 29,4% ja võrdlusravi rühmas 13,5%.

Üldine elulemus 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).

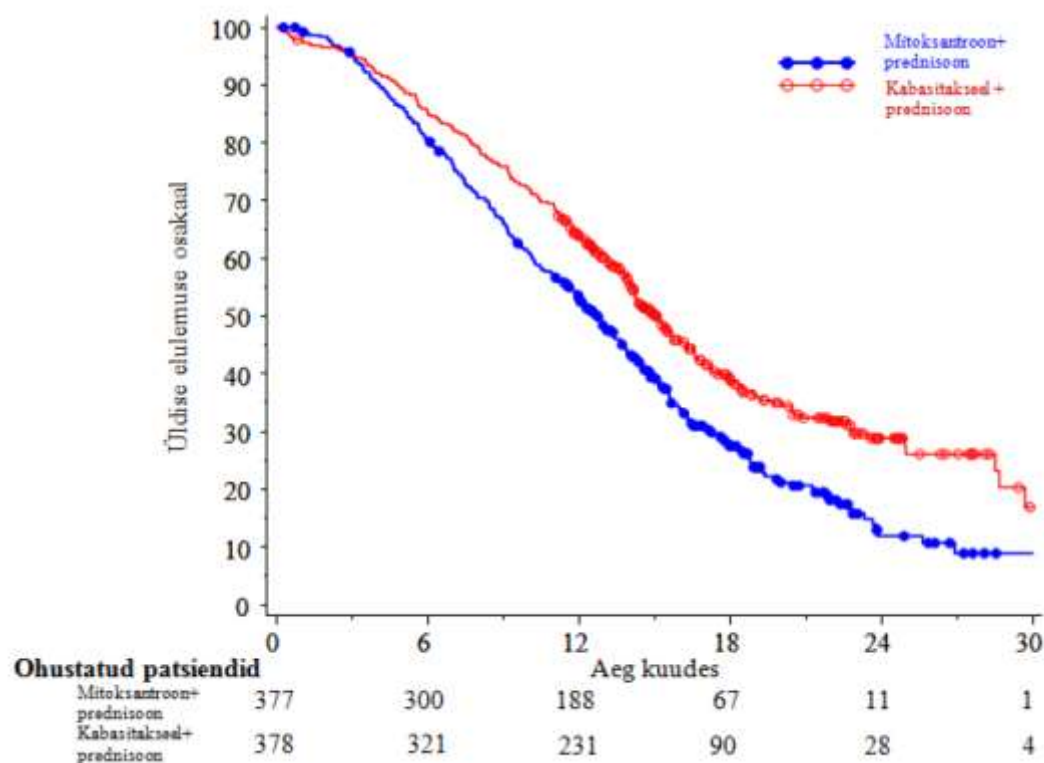
59 patsiendist koosnevale alarühmale (29 patsienti kabasitakseeli rühmas, 30 patsienti mitoksantrooni rühmas) manustati eelnevalt dotsetakseeli kumulatiivne annus < 225 mg/m². Selle patsientide rühma üldine elulemus ei erinenud olulisel määral (HR (95% CI) 0,96 (0,49...1,86)).

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

	kabasitakseel + prednisoon n = 378	mitoksantroon + prednisoon n = 377
Üldine elulemus		
Surnud patsientide arv (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	15,1 (14,1...16,3)	12,7 (11,6...13,7)
Riskitiheduste suhe (HR) ¹	0,70 (0,59...0,83)	
p-väärtus	< 0,0001	

¹riskitiheduste suhet hinnati Cox'i mudeliga; HR alla 1 on kabasitakseeli kasuks.

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (EFC6193)



PFS paranes kabasitakseeli rühmas, võrreldes mitoksantrooni rühmaga: 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 ravirühmas oluliselt suurem kui mitoksantrooni rühmas: vastavalt 14,4% (95% CI: 9,6...19,3) ja 4,4% (95% CI: 1,6...7,2), $p = 0,0005$.

Sekundaarsed PSA tulemusnäitajad olid kabasitakseeli rühmas positiivsed. Aja mediaan PSA progressioonini oli kabasitakseeli rühmas 6,4 kuud (95% CI: 5,1...7,3), võrreldes 3,1 kuuga (95% CI: 2,2...4,4) mitoksantrooni rühmas; HR 0,75 (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. Mitmekeskuselises rahvusvahelises randomiseeritud avatud samaväärsuse III faasi uuringus (uuring EFC11785) randomiseeriti 1200 patsienti, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mida oli eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga, saama ravi kabasitakseeliga annuses 25 mg/m² (n = 602) või 20 mg/m² (n = 598). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

Uuring saavutas esmase eesmärgi, tõendades kabasitakseeli annuse 20 mg/m² samaväärsust annusega 25 mg/m² (vt tabel 4). 25 mg/m² rühmas (42,9%) saavutati statistiliselt oluliselt ($p < 0,001$) suuremal osal patsientidest PSA ravivastus võrreldes 20 mg/m² rühmaga (29,5%). 20 mg/m² rühma patsientidel täheldati statistiliselt oluliselt suuremat PSA progressiooni riski kui 25 mg/m² rühma patsientidel (HR 1,195; 95% CI: 1,025 kuni 1,393). Ülejäänud, teiseste tulemusnäitajate osas (PFS, kasvaja ja valu ravivastus, kasvaja ja valu progressioon, FACT-P küsimustiku 4 alamkategoriat) statistiliselt olulist erinevust ei olnud.

Tabel 4. Üldine elulemus uuringus EFC11785 kabasitakseeli 25 mg/m² rühmas võrreldes kabasitakseeli 20 mg/m² rühmaga (ravikavatsuslik analüüs) – esmane efektiivsuse tulemusnäitaja

	CBZ20 + PRED n = 598	CBZ25 + PRED n = 602
Üldine elulemus		
Surmade arv, n (%)	497 (83,1%)	501 (83,2%)
Elulemuse 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	-
1-suunaline 98,89% UCI	1,184	-
1-suunaline 95% LCI	0,922	-

CBZ20 = kabasitakseel 20 mg/m², CBZ25 = kabasitakseel 25 mg/m², PRED = prednisoon/prednisoloon, CI = usaldusvahemik, LCI = usaldusvahemiku alampiir, UCI = usaldusvahemiku ülempiir

^a riskitiheduste suhet on hinnatud Cox'i proportsionaalsete riskide regressioonimudeliga.

Riskitiheduste suhe < 1 viitab väiksemale riskile kabasitakseeli annusega 20 mg/m² võrreldes annusega 25 mg/m².

Kabasitakseeli annuse 25 mg/m² ohutusprofiil uuringus EFC11785 oli kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane uuringus EFC6193 täheldatuga. Uuring EFC11785 tõendas kabasitakseeli annuse 20 mg/m² paremat ohutusprofiili.

Tabel 5. Ohutusandmete kokkuvõte kabasitakseeli annusega 25 mg/m² võrreldes annusega 20 mg/m² uuringus EFC11785

	CBZ20 + PRED n = 580	CBZ25 + PRED n = 595
Tsüklite arvu mediaan / ravi kestuse mediaan	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%)
Iga raskusastme kõrvaltoimed^a (%)		
Diarröa	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. raskusastme kõrvaltoimed^b (%)		
Kliiniline neutropeenia	2,4	9,6
Febriilne neutropeenia	2,1	9,2
Hematoloogilised kõrvalekalded^c (%)		
≥ 3. raskusastme neutropeenia	41,8	73,3
≥ 3. raskusastme aneemia	9,9	13,7
≥ 3. raskusastme trombotsütopeenia	2,6	4,2

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

^a Iga raskusastme kõrvaltoimed esinemissagedusega üle 10%

^b ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimed esinemissagedusega üle 5%

^c laboratoorsete väärtuste põhjal

Prospektiivses rahvusvahelises randomiseeritud aktiivse kontrolliga ja avatud IV faasi uuringus (uuring LPS14201/CARD) randomiseeriti 255 metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsienti, keda varem raviti mis tahes järjekorras dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga ja androgeenretseptorile toimiva ainega (abirateroon või ensalutamiid, koos haiguse progressiooniga 12 kuu jooksul pärast ravi alustamist), manustama kas kabasitakseeli annuses 25 mg/m² iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 5 mg 2 korda ööpäevas (n = 129) või ensalutamiidi 160 mg üks kord ööpäevas (n = 126). Esmane tulemusnäitaja oli eesnäärmevähiga 2. tüüpi (Prostate Cancer Working Group-2; PCWG2) määratletud radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS). Teised tulemusnäitajad hõlmasid üldist elulemust, progressioonivaba elulemust, PSA vastust ja kasvajakasvatust.

Ravirühmade demograafilised näitajad ja haigustunnused olid tasakaalus. Lähteväärtustena oli vanuse mediaan 70 aastat, 95%-l patsientidest ECOG sooritusvõime 0...1 ja Gleasoni skoori mediaan 8. 61%-l patsientidest oli eelnevalt ravitud androgeenretseptorile toimiva ainega pärast eelvat ravi dotsetakseeliga.

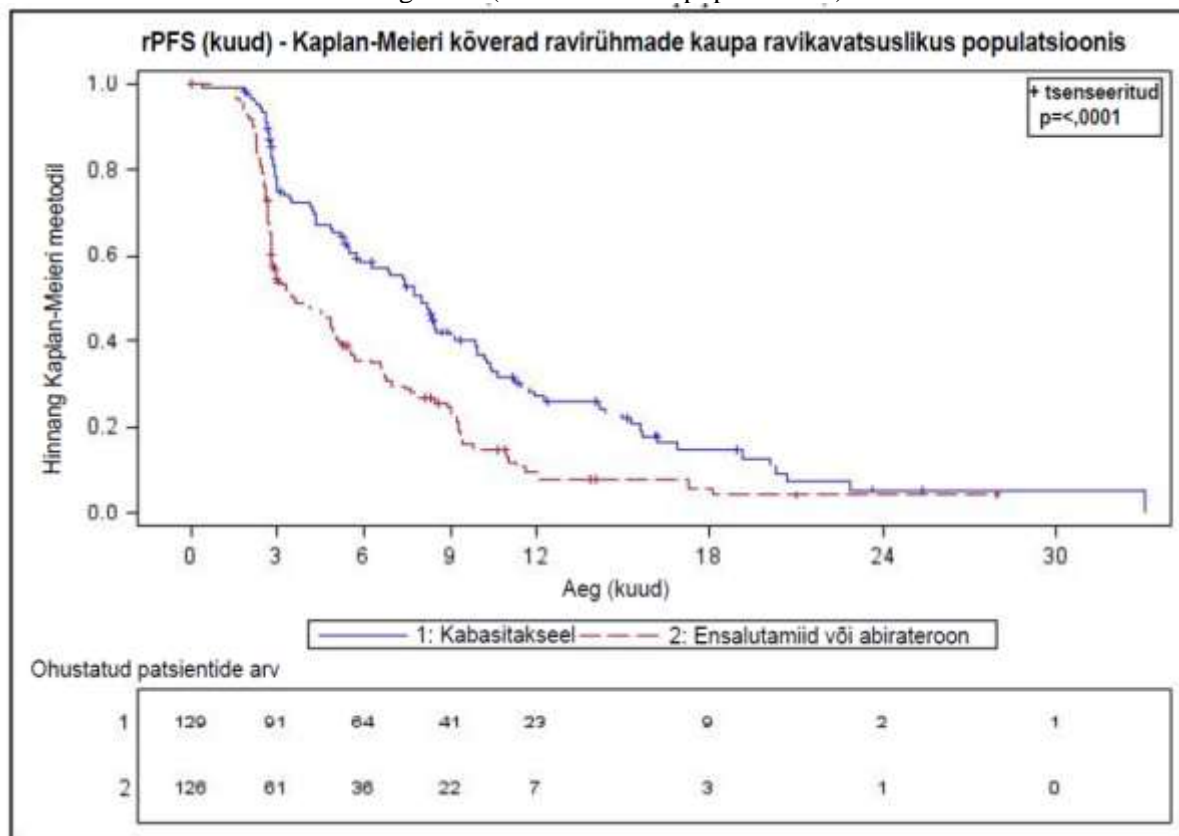
Uuringus saavutati esmane tulemusnäitaja: rPFS oli kabasitakseeliga oluliselt pikem võrreldes androgeenretseptorile toimiva ainega (vastavalt 8,0 kuud *versus* 3,7 kuud), radiograafilise progressiooni risk vähenes 46% võrreldes androgeenretseptorile toimiva ainega (vt tabel 6 ja joonis 2).

Tabel 6. Kabasitakseeli efektiivsus uuringus CARD metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga ravis (ravikavatsuslik analüüs) – radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS)

	kabasitakseel + prednisoon/prednisoloon + G-CSF	androgeenretseptorile toimiv aine: abirateroon + prednisoon/prednisoloon või ensalutamiid
	n = 129	n = 126
Juhtude arv andmekogumise lõppkuupäevaks (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
rPFS-i mediaan (kuud) (95% CI)	8,0 (5,7 kuni 9,2)	3,7 (2,8 kuni 5,1)
Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)	0,54 (0,40 kuni 0,73)	
p-väärtus ¹		< 0,0001

¹logaritmiline astaktest, olulise erinevuse lävendväärtus = 0,05

Joonis 2. Esmane tulemusnäitaja: radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri diagramm (ravikavatsuslik populatsioon)



Ristmärgid kõveral tähistavad tsenseeritud andmeid

rPFS-i plaaniline analüüs randomiseerimisel rakendatud stratifikatsioonitegurite põhjal määratletud alarühmades andis tulemuseks riskitiheduste suhte 0,61 (95% CI 0,39...0,96) patsientidel, keda oli ravitud dotsetakseeliga enne androgeenretseptorile toimivat ainet, ja riskitiheduste suhte 0,48 (95% CI 0,32...0,70) patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga pärast androgeenretseptorile toimivat ainet.

Kabasitakseel oli statistiliselt parem kui androgeenretseptorile toimivad võrdlusravimid kõigi alfa-kaitstud peamiste teiseste tulemusnäitajate osas, k.a üldine elulemus (13,6 kuud kabasitakseeli rühmas *versus* 11,0 kuud androgeenretseptorile toimiva aine ravirühmas, HR 0,64, 95% CI 0,46...0,89; $p = 0,008$), progressioonivaba elulemus (4,4 kuud kabasitakseeli rühmas *versus* 2,7 kuud androgeenretseptorile toimiva aine ravirühmas, HR 0,52; 95% CI 0,40...0,68), kinnitatud PSA vastus (kabasitakseeli rühmas 36,3% *versus* 14,3% androgeenretseptorile toimiva aine ravirühmas, $p = 0,0003$) ja parim kasvajakasvatus (36,5% kabasitakseeli ravirühmas ja 11,5% androgeenretseptorile toimiva aine ravirühmas, $p = 0,004$).

Uuringus CARD täheldatud kabasitakseeli 25 mg/m² ohutusprofiil oli üldiselt kooskõlas uuringutes TROPIC ja PROSELICA täheldatuga (vt lõik 4.8). ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus oli kabasitakseeli ravirühmas 53,2% *versus* 46,0% androgeenretseptorile toimivate ainete ravirühmas. ≥ 3 . raskusastme raskete kõrvaltoimete esinemissagedus oli kabasitakseeli ravirühmas 31,7% *versus* 37,1% androgeenretseptorile toimivate ainete ravirühmas. Kõrvaltoimete tõttu uuringuravi jäädavalt lõpetanud patsientide esinemissagedus oli kabasitakseeli ravirühmas 19,8% *versus* 8,1% androgeenretseptorile toimivate ainete ravirühmas. Surmaga lõppenud kõrvaltoimega patsientide esinemissagedus oli kabasitakseeli ravirühmas 5,6% *versus* 10,5% androgeenretseptorile toimivate ainete ravirühmas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada kabasitakseeliga läbi viidud uuringute tulemused 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 (vanus 4 kuni 18 aastat uuringu I faasis ja vanus 3 kuni 16 aastat uuringu II faasis). II faasi osa ei tõendanud kabasitakseeli efektiivsust monoravimina lastel ajutüve sillaosa retsidiveerunud või refraktaarse diffuusse glioomi (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) ja vähediferentseerunud glioomi (*high grade glioma*, HGG) ravis annusega 30 mg/m².

5.2 Farmakokineetilised omadused

Populatsiooni farmakokineetika analüüs teostati 170 patsiendil, k.a soliidtuumoritega patsiendid (n = 69), metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid (n = 34) ja metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid (n = 67). Nendele patsientidele manustati kabasitakseeli annuses 10...30 mg/m² iga nädal või iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pärast kabasitakseeli manustamist 1-tunnise infusioonina annuses 25 mg/m² metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidele (n = 67) oli C_{max} 226 ng/ml (variatsioonikoefitsient (CV): 107%) ning saavutati 1-tunnise infusiooni lõpuks (T_{max}). Keskmine AUC oli 991 ng.h/ml (CV: 34%). Kaugelearenenud soliidtuumoritega patsientidel (n = 126) ei täheldatud annusvahemikus 10...30 mg/m² annuse proportsionaalsuses suuremaid kõrvalekaldeid.

Jaotumine

Püsitasakaalu korral oli jaotusruumala (V_{ss}) 4870 l (2640 l/m² patsiendil, kelle kehapiindala mediaan on 1,84 m²).

In vitro seondus kabasitakseel inimese seerumivalkudega 89%...92%, mittesatureeruvalt kuni 50 000 ng/ml, mis ületab kliinilistes uuringutes täheldatud maksimaalse kontsentratsiooni. Kabasitakseel seondub peamiselt seerumalbumiiniga (82,0%) ja lipoproteiinidega (87,9% HDL, 69,8% LDL ja 55,8% VLDL). 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 peamine tsirkuleeriv ühend inimese vereplasmas. Vereplasmast on kindlaks tehtud seitse metaboliiti (k.a 3 aktiivset metaboliiti, mis tekivad O-demetülatatsioonil), millest peamine moodustab lähteaine süsteemsest saadavusest 5%. Inimese uriini ja roojaga eritub ligikaudu 20 kabasitakseeli metaboliiti.

In vitro uuringute põhjal on võimalik peamiselt CYP3A substraadiks olevate ravimite pärssimine kabasitakseeli poolt kliinilist tähendust omavas kontsentratsioonis. Kliiniline uuring on näidanud, et kabasitakseel (25 mg/m², manustatuna ühekordselt 1-tunnise infusioonina) ei mõjuta midasolaami, CYP3A testsubstraadi sisaldust vereplasmas. Seetõttu ei ole terapeutilistes annustes CYP3A substraatide ja kabasitakseeli koosmanustamisel patsientidele kliiniline mõju ootuspärane. Teiste CYP ensüümide (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6) substraadiks olevate ravimite võimaliku pärssimise ohtu ei ole nagu ei ole ka ohtu CYP1A, CYP2C9 ja CYP3A induktsiooniks kabasitakseeli mõjul. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* varfariini peamist biotransformatsiooniteed 7-hüdroksüvarfariiniks, mida vahendab CYP2C9. Seetõttu ei ole ootuspärane kabasitakseeli farmakokineetiline koostoime varfariiniga *in vivo*. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* multiravimresistentseid valke (MRP): MRP1 ja MRP2 ega orgaaniliste kationide transporterit (OCT1). Kabasitakseel pärssis P-glükoproteiini (PgP) transpordi (digoksiin, vinblastiin) ja rinnavähi resistentsusvalke (BRCP) (metotrekstaat) ning orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi 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 koostoimete oht MRP, OCT1, PgP ja OATP1B3 substraatidega *in vivo* annusega 25 mg/m² ebatõenäoline. Koostoime risk OATP1B1 transporteriga on võimalik, eriti infusiooni ajal (1 tund) ja kuni 20 minutit pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast [14C]-kabasitakseeli 1-tunnist infusiooni annuses 25 mg/m² elimineerus ligikaudu 80% manustatud annusest 2 nädalaga. Kabasitakseel eritub peamiselt roojaga mitmete metaboliitidena

(76% annusest); vähem kui 4% manustatud annusest eritub neerude kaudu kabasitakseeli ja selle metaboliitidena (2,3% manustatud ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga).

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

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 70 patsiendiga vanuses 65 ja enam aastat (57 patsienti vanuses 65...75 ja 13 patsienti üle 75 aasta) ei täheldatud vanuse mõju kabasitakseeli farmakokineetikale.

Lapsed

Kabasitakseeli ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud.

Maksakahjustus

Kabasitakseel elimineeritakse peamiselt biotransformatsiooni teel maksas.

Suunitletud uuringus 43 pahaloomulise kasvajaga patsiendiga, kellel oli maksakahjustus, ei mõjutanud kerge maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis $> 1... \leq 1,5 \times \text{ULN}$ või ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$) või mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis $> 1,5... \leq 3,0 \times \text{ULN}$) kabasitakseeli farmakokineetikat. Kabasitakseeli maksimaalne talutav annus oli vastavalt 20 ja 15 mg/m².

Kolmel raske maksakahjustusega patsiendil (üldbilirubiin seerumis $> 3 \times \text{ULN}$) täheldati kliirensi aeglustumist 39% võrreldes kerge maksakahjustusega patsientidega, mis viitab raske maksakahjustuse teatud mõjule kabasitakseeli farmakokineetikale. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole kabasitakseeli maksimaalne talutav annus kindlaks tehtud.

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

Neerukahjustus

Kabasitakseel eritub neerude kaudu minimaalselt (2,3% annusest). Populatsiooni farmakokineetika analüüs 170 patsiendil, mis hõlmas 14 mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vahemikus 30...50 ml/min) patsienti ja 59 kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vahemikus 50...80 ml/min) patsienti, näitas siiski, et kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta oluliselt kabasitakseeli farmakokineetikat. Seda kinnitas vastava suunitlusega võrdlev farmakokineetiline uuring normaalse neerufunktsiooniga (8 patsienti), mõõduka neerukahjustusega (8 patsienti) ja raske neerukahjustusega (9 patsienti) soliidtuumoriga patsientidega, kellele manustati kabasitakseeli 25 mg/m² ühekordse intravenoosse infusioonina mitu ravitsükli.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mis ilmned koertel pärast ühekordset, 5-päevase või nädalase intervalliga manustamist kliinilisest väiksema süsteemse saadavuse korral ning millel võib olla kliiniline tähendus, olid arteriolaarne/periarteriolaarne maksanekroos, sapijuhade hüperplaasia ja/või hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mis ilmned rottidel korduvmanustamise toksilisuse uuringutes kliinilisest suurema süsteemse saadavuse korral ning millel võib olla kliiniline tähendus, olid silmakahjustused, mida iseloomustas silmaläätse subkapsulaarsete kiudude turse/degeneratsioon. Need toimed olid osaliselt pöörduvad 8 nädala pärast.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole kabasitakseeliga tehtud.

Kabasitakseel ei kutsunud esile mutatsioone bakteriaalse pöördmutatsiooni (Ames'i) testis.

Kabasitakseel ei olnud klastogeenne *in vitro* katses inimese lümfotsüütidega (ei põhjustanud kromosoomide struktuuralseid kõrvalekaldeid, kuid suurendas polüpoidsete rakkude arvu) ja põhjustas mikrotuumakeste arvu suurenemist rottidel *in vivo* katses. Need genotoksilisuse ilmingud tulenevad

siiski aine farmakoloogilisest toimest (tubuliini depolümeerisatsiooni pärssimine) ning sama on täheldatud sarnase farmakoloogilise toimega teiste ravimite puhul.

Kabasitakseel ei mõjutanud isaste rottide paaritumiskäitumist ega fertiilsust. Kroonilise toksilisuse uuringutes täheldati rottidel seemnepõiekeste degeneratsiooni ja seemnejuha atroofiat munandites ning koertel munandite degeneratsiooni (minimaalset üksikute epiteelirakkude nekroosi munandimanustes). Süsteemne saadavus loomadel oli sama, mis inimestel kabasitakseeli kliiniliste annuste manustamisel.

Kabasitakseeli intravenoosne manustamine emastele rottidele üks kord ööpäevas 6. kuni 17. gestatsioonipäevani põhjustas embrüofetaalset toksilisust, mis oli seotud emaslooma toksilisusega ning avaldus lootesurma ja keskmise loote kehamassi vähenemisena seoses skeleti luustumise hilinemisega. Süsteemne saadavus loomadel oli väiksem kui inimestel kabasitakseeli kliiniliste annuste manustamisel. Kabasitakseel läbis rottidel platsentaarbarjääri.

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

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 etanool
Sidrunhape

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Pärast avamist

Iga viaal on ühekordseks kasutamiseks ja tuleb ära kasutada kohe pärast avamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Pärast lõplikku lahjendamist infusioonikotis/pudelis

Infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 15...30 °C (sh 1-tunnine infusiooniaeg) ja 48 tunni jooksul külmkapi tingimustes (sh 1-tunnine infusiooniaeg) PVC-vabades infusioonimahutites.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit 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.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml kontsentraati 6 ml selges torujas (I tüüpi) klaasist viaalis, mis on suletud klorobutüülkummist korki (süstelahuse kork), alumiiniumsulguri ja oranži äratõmmatava kaanega.

Igas karbis on üks ühekordselt kasutatav viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Cabazitaxel Fresenius Kabi't tohib valmistada ja manustada ainult meditsiinipersonal, kes on saanud koolituse tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks. Rase tervishoiutöötaja ei tohi seda käsitseda. Nagu teiste kasvajaavastaste ainete, tuleb kabazitakseeli lahuseid käsitseda ja valmistada ettevaatusega, arvestades meditsiini vahendite, personaalsete kaitsevahendite (nt kindad) ja valmistamisprotseduuride kasutamist. Kui kabazitakseel käsitlemise mis tahes etapis puutub kokku nahaga, tuleb seda kohe ja põhjalikult pesta seebi ja veega. Limaskestadele sattudes peske kohe ja põhjalikult veega.

Ettevalmistamine intravenoosseks manustamiseks

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraati EI OLE vaja eelnevalt lahustiga lahjendada, see on valmis infusioonilahusele lisamiseks.

MITTE KASUTADA koos teiste kabazitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega, mille kabazitakseelisisaldus on erinev. Cabazitaxel Fresenius Kabi sisaldab 20 mg/ml kabazitakseeli (manustatav maht vähemalt 3 ml). Iga viaal on ühekordselt kasutamiseks ja tuleb kohe ära kasutada. Kogu allesjäänud lahus tuleb hävitada.

Määratud annuse manustamiseks võib olla vajalik kasutada rohkem kui ühte Cabazitaxel Fresenius Kabi viaali.

Infusioonilahuse ettevalmistamisel peab lahjendamine toimuma aseptilistes tingimustes.

Infusioonilahuse ettevalmistamine

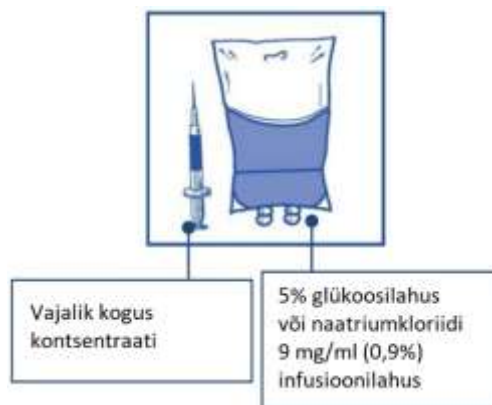
1. samm

Tõmmake aseptika reegleid järgides nõelaga varustatud gradueeritud süstlasse vajalik maht Cabazitaxel Fresenius Kabi't (kabazitakseeli kontsentratsioon 20 mg/ml). Näiteks 45 mg kabazitakseeli annuse jaoks on vaja 2,25 ml Cabazitaxel Fresenius Kabi't.



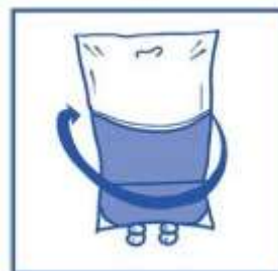
2. samm

Süstige ravim PVC-vabasse mahutisse, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust. Infusioonilahuse kontsentratsioon peab jääma vahemikku 0,10 mg/ml kuni 0,26 mg/ml.



3. samm

Eemaldage süstal ja segage infusioonikoti või -pudeli sisu, mahutit käte vahel keerates. Infusioonilahus on selge värvitu lahus.



4. samm

Sarnaselt kõigi parenteraalsete ravimpreparaatidega tuleb saadud infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kuna infusioonilahus on üleküllastunud, võib see aja jooksul kristalliseeruda. Sel juhul ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.



Infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Kasutusaegne säilitusaeg ei tohi siiski olla pikem kui on kirjeldatud säilitamise eritingimustes, vt lõik 6.3.

Manustamiseks soovitatakse infusioonisüsteemi sisest filtrit ava nominaalse läbimõõduga 0,22 mikromeetrit (teise nimega 0,2 mikromeetrit).

Infusioonilahuse valmistamisel ja manustamisel ei tohi kasutada PVC-st infusioonimahuteid ega polüüretaanist infusioonikomplekte.

Cabazitaxel Fresenius Kabi't ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud need, mida on mainitud.

Kogu allesjäänud ravim ja kõik selle manustamiskõlblikuks muutmisel, lahjendamisel ja manustamisel kasutatud materjalid tuleb hävitada vastavalt haigla tsütotoksiliste ainete eeskirjadele ning vastavalt ohtlike jääkide kõrvaldamisel kehtivatele õigusaktidele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1074722

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.10.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2022