

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cabazitaxel STADA, 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg kabasitakseeli.

Üks vial 3 ml kontsentraadiga sisaldab 60 mg kabasitakseeli.

INN. *Cabazitaxelum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Üks vial kontsentraadiga sisaldab 1,5 ml etanooli (1185 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge, kollane või pruunikaskollane õline lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kabasitakseel kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga (vt lõik 5.1).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kabasitakseeli kasutamine peab piirduma tsütotoksilistele ravimitele spetsialiseerunud osakondadega ning seda tohib manustada ainult kasvajakasvatusele keemiaravile spetsialiseerunud arsti juhendamisel. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide nagu hüpotensiooni ja bronhospasmi ravivahendid ja varustus peavad olema käepärast (vt lõik 4.4).

#### Premedikatsioon

Soovitav premedikatsioon tuleb teha vähemalt 30 minutit enne igat kabasitakseeli manustamist järgnevate intravenoosselt manustatavate ravimitega, et vähendada ülitundlikkuse riski ja raskusastet:

- antihistamiin (5 mg dekskloorfeniramiini või 25 mg difenhüdramiini või samaväärne),
- kortikosteroid (8 mg deksametasooni või samaväärne) ja
- H<sub>2</sub>-antagonist (ranitidiin või samaväärne, vt lõik 4.4).

Soovitav 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/m<sup>2</sup>, 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 kõrvaltoimete üldterminoloogia kriteeriumidele, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0]):

*Tabel 1. Soovitused annuse kohandamiseks kõrvaltoimete tõttu kabasitakseeliga ravitud patsientidel*

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

Kui patsiendil püsib mistahes nimetatud kõrvaltoime annusega 20 mg/m<sup>2</sup>, võib kaaluda edasist annuse langetamist tasemele 15 mg/m<sup>2</sup> või ravi katkestamist kabasitakseeliga. Andmed patsientide ravi kohta annustega, mis on väiksemad kui 20 mg/m<sup>2</sup>, on piiratud.

#### *Eripopulatsioonid*

##### *Maksakahjustus*

Kabasitakseel metaboliseerub suurel määral maksas. Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis  $> 1... < 1,5$  x normväärtuse ülemine piir või või aspartaadi aminotransferaas (ASAT)  $> 1,5$  x normväärtuse ülemine piir) tuleb kabasitakseeli annust vähendada tasemele 20 mg/m<sup>2</sup>. Kerge maksakahjustusega patsientidele tuleb kabasitakseeli manustada ettevaatusega ja hoolikalt ohutust jälgides.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin vahemikus  $> 1,5$ - kuni  $\leq 3,0$ -kordne normi ülemine piir) oli maksimaalne talutav annus 15 mg/m<sup>2</sup>. Ravi kaalutlemisel mõõduka maksakahjustusega patsiendile ei tohi kabasitakseeli annus ületada 15 mg/m<sup>2</sup>. Siiski selle annusega seoses on andmed efektiivsuse kohta piiratud.

Kabasitakseeli ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele (üldbilirubiin seerumis  $\geq 3$  x normväärtuse ülemine piir (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Kabasitakseel eritub neerude kaudu minimaalselt. Neerukahjustusega patsientidel, kes ei vaja hemodialüüsi, ei ole annuse kohandamine vajalik. Terminaalses staadiumis neeruhaigusega (kreatiniini kliirens (CL<sub>CR</sub>)  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientide kohta on andmeid piiratud, mistõttu peab neid ravima ettevaatusega ja ravi ajal neid 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).

##### *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).

#### *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

Juhiseid ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise kohta vt lõik 6.6.

Ei tohi kasutada polüvinüülkloriidist (PVC) infusioonikotte ja polüuretaanist infusioonikomplekte. Kabasitakseeli ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus kabasitakseeli, teiste taksaanide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Neutrofiilide üldarv väiksem kui 1500/mm<sup>3</sup>.
- Raske maksakahjustus (üldbilirubiin  $\geq 3$  x normväärtuse ülemine piir).
- 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 hüpotensiooni ja bronhospasmi ravivõimalused ja vahendid olema saadaval. Võivad tekkida tõsised reaktsioonid, sealhulgas lööve/erüteem, hüpotensioon ja bronhospasm. Tõsised 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, „Neutropeeniaohu“ ja „Aneemia“, allpool).

#### Neutropeenia risk

Kabasitakseeliga ravitavatele patsientidele võidakse profülaktikaks manustada G-CSF'i vastavuses Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) juhenditega ja/või kehtivate ravijuhenditega, et vähendada neutropeeniaohu või selle tüsistusi (febriilne neutropeenia, pikaajaline neutropeenia või neutropeeniline infektsioon). Esmast profülaktikat G-CSF'iga peab kaaluma kõrge riski kliiniliste tunnustega patsientidel (vanus > 65 aastat, halb üldseisund, eelnevad febriilse neutropeenia episoodid, ulatuslik eelnev kiiritusravi, halb toitumus või teised tõsised kaasuvad haigused), mis loovad eelsoodumuse pikaajalise neutropeenia tüsistuste tõusuks. On tõestatud, et G-CSF'i kasutamine vähendab neutropeenia teket ja raskusastet.

Neutropeenia on kabasitakseeli kõige sagedam kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Vererakkude arvu jälgimine on vajalik iga nädal 1. ravitsükli jooksul ning seejärel enne igat uut ravitsükli, et vajadusel kohandada annust.

Febriilse või pikaajalise 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 ravida kohe. Vajalik võib olla kabasitakseeliga ravi edasi lükkamine või katkestamine.

### Iivelduse, oksendamise, diarröa ja dehüdratsiooni risk

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 kõhuvaagnapiirkonda. Dehüdratsioon esineb sagedamini 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Patsientide rehüdratsiooniks peab rakendama asjakohaseid meetmeid ning kontrollima ja korrigeerima seerumi elektrolüütide, eriti kaaliumi taset. Diarröa  $\geq 3$ . raskusastme korral võib osutada vajalikuks ravi edasilükkamine või annuse kohandamine (vt lõik 4.2). Iiveldust ja oksendamist võib ravida tavapäraste 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 suurem risk seedetrakti tüsistuste tekkeks: neutropeeniaga patsiendid, eakad, samaaegne ravi MSPVA-dega, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitori või antikoagulandiga, eelnev vaagnapiirkonna kiiritusravi või seedetrakti haigus nagu haavand ja seedetrakti veritsus.

### Perifeerne neuropaatia

Kabasitakseeliga ravitavatel patsientidel on täheldatud perifeerse neuropaatia, perifeerse sensoorse neuropaatia (nt paresteesia, düsesteesia) ja perifeerse motoorse neuropaatia juhtusid. 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  $\geq 2$ . raskusastmega perifeerse neuropaatia korral peab kabasitakseeli annust vähendama tasemelt 25 mg/m<sup>2</sup> tasemele 20 mg/m<sup>2</sup> (vt lõik 4.2).

### Aneemia

Kabasitakseeliga ravitavatel 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  $<10$  g/dl, peab olema ettevaatlik ning rakendama asjakohaseid meetmeid vastavalt kliinilisele näidustusele.

### Neerupuudulikkuse risk

Teatatud on neerukahjustusest seoses sepsise, diarröast ja oksendamisest tingitud tõsise dehüdratsiooni 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 kohe ööpäevase uriinikoguse olulisest muutumisest. Seerumi kreatiniinisaldust tuleb kontrollida enne ravi algust, koos iga vererakkude arvu määramisega ja alati, kui patsient teatab uriinihulga muutumisest. Ravi kabasitakseeliga tuleb katkestada neerutalitluse mistahes languse korral kuni neerupuudulikkuse CTCAE 4.0  $\geq 3$  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. Soovitav on katkestada ravi kabasitakseeliga kuni diagnoos on selgunud. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib seisundit parandada. Kabasitakseeliga ravi taasalustamise kasu peab hoolikalt hindama.

### Südame rütmihäirete risk

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

### Eakad

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

### Maksakahjustusega patsiendid

Ravi kabsitakseeliga on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis  $>3$  x normväärtuse ülemine piir; vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin seerumis  $>1 \dots \leq 1,5$  x normväärtuse ülemine piir või ASAT  $>1,5$  x normväärtuse ülemine piir) tuleb vähendada annust (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Koostoimed

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

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

### Abiained

Ravim sisaldab 1185 mg (1,5 ml) alkoholi (etanool) ühes viaalis.

Selle ravimi annuse  $2,66 \text{ mg/m}^2$  manustamine 70 kg kaaluvale täiskasvanule toob kaasa etanooli plasmakontsentratsiooni  $15 \text{ mg/kg}$ , mis võib põhjustada veres alkoholi kontsentratsiooni suurenemist umbes  $2,5 \text{ mg}$  100 ml-s.

Võrdluseks võib öelda, et täiskasvanul, kes on joonud klaasi veini või 500 ml õlut, on veres alkoholi kontsentratsioon tõenäoliselt umbes  $50 \text{ mg}$  100 ml-s.

Koosmanustamine ravimitega, mis sisaldavad nt propüleenglükooli või etanooli, võib põhjustada etanooli kuhjumist ning kõrvaltoimete teket.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

### CYP3A inhibiitorid

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

Koosmanustamine CYP3A mõõduka inhibiitori, aprepitandiga ei mõjutanud kabsitakseeli kliirensit.

### CYP3A indutseerijad

CYP3A tugevatoimelise indutseerija, rifampiini korduv manustamine (600 mg üks kord ööpäevas) põhjustas kabsitakseeli kliirensi langust 21% võrra, mis vastab AUC tõusule 17% võrra.

Seetõttu tuleb CYP3A tugevatoimeliste indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal) samaaegset manustamist vältida, sest kabsitakseeli kontsentratsioon vereplasmas võib langeda (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Lisaks peavad patsiendid hoiduma naistepuna ürdi kasutamisest.

### OATP1B1

On tõendatud, et kabsitakseel pärssib *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 puuduvad andmed. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust emasloomadele toksiliste annuste kasutamisel (vt lõik 5.3) ning et kabasitakseel läbib platsentaarbarjääri (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib rasedatele manustatud kabasitakseel kahjustada loodet.

Kabasitakseeli ei soovitata raseduse ajal ning rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomkatsetest näitavad kabasitakseeli ja selle metaboliitide eritumist emapiima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski rinnapiima toidul olevale lapsele.

Imetavad emad ei tohi kabasitakseeli kasutada.

### Fertiilsus

Kabasitakseel kahjustas loomkatsetes 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.

Võimaliku mõju tõttu meessugurakkudele ning võimalikule kokkupuutele seemnevedeliku vahendusel, peavad kabasitakseeliga ravitavad mehed rakendama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid kogu ravi vältel ning kuni 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 käsitada masinaid, kui neil on need kõrvaltoimed ravi ajal.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kabasitakseeli ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga hinnati 3 juhuslikustatud, avatud, kontrollrühmaga uuringus (TROPIC, PROSELICA ja CARD) kokku 1092 patsiendil metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga, keda raviti kabasitakseeliga annuses 25 mg/m<sup>2</sup> üks kord iga 3 nädala järel. Ravi kestuse mediaan kabasitakseeliga oli 6...7 tsükliks.

Järgnevas tabelis on kõrvaltoimete sagedused nende 3 uuringu koondandmete põhjal.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed kõikides raskusastmetes olid aneemia (99,0%), leukopeenia (93,0%), neutropeenia (87,9%), trombotsütopeenia (41,1%), diarröa (42,1%) väsimus (25,0%) ja asteenia (15,4%). Kõige sagedasemad  $\geq 3$ . raskusastmega kõrvaltoimed, mis tekkisid vähemalt 5% 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 sagedasemad (>1%) kõrvaltoimed, mille tõttu tuli ravi kabisitakseeliga katkestada, olid hematuuria, väsimus ja neutropeenia.

#### Kõrvaltoimete kokkuvõte 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 ( $\geq 3$ . 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 kabisitakseeli ja prednisooni või prednisolooni kombinatsioonravi korral koondandmete analüüsis (n=1092).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed			$\geq 3$ . raskusaste n (%)	
		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)
	Kuseteedde 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 <sup>a*</sup>	950 (87,9)				790 (73,1)
	Aneemia <sup>a</sup>	1073 (99,0)				130 (12,0)
	Leukopeenia <sup>a</sup>	1008 (93,0)				645 (59,5)
	Trombotsütopeenia <sup>a</sup>	478 (44,1)				44 (4,1)
	Febriilne neutropeenia			87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus				7 (0,6)	0

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed			≥ 3. raskusaste n (%)
		n (%)	Väga sage	Sage	
Ainevahetus- 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	Unehäired		45 (4,1)		0
	Ärevus		13 (1,2)		0
	Segasusseisund		12 (1,1)		2 (0,2)
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia		64 (5,9)		0
	Maitsetundlikkuse häire		56 (5,1)		0
	Perifeerne neuropaatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifeerne sensoorne neuropaatia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropaatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Paresteesia		46 (4,2)		0
	Hüpasteesia		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
	Suurenenud pisaravoolus		22 (2,0)		0
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Peapööritus		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Südame häired *	Kodade virvendusarütmia		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tahhükardia		11 (1,0)		1 (< 0,1)



Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed			≥ 3. raskusaste n (%)
		n (%)	Väga sage	Sage	
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)
	Kuuma hood		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Õhetus			9 (0,8)	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Köha		79 (7,2)		0
	Orofaringeaalne valu		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumoonia		26 (2,4)		16 (1,5)
	Kopsuarteri trombemboolia		30 (2,7)		23 (2,1)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	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)
	Verejooks pärasoolest		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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed			≥ 3. raskusaste n (%)
		n (%)	Väga sage	Sage	
	Koliit*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Seedetrakti perforatsioon			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Seedetrakti verejooks			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia		80 (7,3)		0
	Nahakuivus		23 (2,1)		0
	Erüteem			8 (0,7)	0
	Küünte kahjustus		18 (1,6)	8 (0,7)	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Liigesevalu		88 (8,1)		9 (0,8)
	Jäsemevalu		76 (7,0)		9 (0,8)
	Lihaskrambid		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
	Neerukoolika		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)
	Uriinipeetus		36 (3,3)		4 (0,4)
	Uriinipidamatus		22 (2,0)		0
	Kuseteede obstruktsioon			8 (0,7)	6 (0,5)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed			≥ 3. raskusaste n (%)	
		n (%)	Väga sage	Sage		Aeg-ajalt
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)
	Püreksia			90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerne turse			96 (8,8)		2 (0,2)
	Limaskestapõletik			23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Valu			36 (3,3)		7 (0,6)
	Rindkere valu			11 (1,0)		2 (0,2)
	Turse				8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Külmavärinad			12 (1,1)		0
	Halb enesetunne			21 (1,9)		0
Uuringud	Kehakaalu langus			81 (7,4)		0
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus			13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminaaside aktiivsuse tõus				7 (0,6)	1 (< 0,1)

<sup>a</sup> põhineb laboratoorsetel väärtustel

\* vt detailne kirjeldus allpool

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Neutropeenia ja sellega seotud kliinilised juhud*

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

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

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

#### *Südame häired ja arütmiaid*

Koondandmete analüüsi põhjal teatati südamejuhtudest 5,5% patsientidest, kellest 1,1% oli ≥ 3. raskusastme südame rütmihäire. Tahhükardiat esines kabasitakseeliga 1,0%, millest vähem kui 0,1% oli ≥ 3. raskusastmega. Kodade virvendusarütmia 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 raskusastmega hematuuria sagedus 18,8% annusega 25 mg/m<sup>2</sup> (vt lõik 5.1). Peaaegu pooltel juhtudest leiti dokumenteeritud soodustavaid kaastegureid, nt haiguse progresseerumine, instrumentide kasutamine, infektsioon või ravi antikoagulantide, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või atsetüülsalitsüülhappega.

#### *Muud laboratoorsed kõrvalekalded*

Koondandmete analüüsis olid  $\geq 3$ . raskusastme aneemia, ASAT, ALAT ja bilirubiinisalduse tõusu esinemissagedused laboratoorse leiu alusel vastavalt 12,0%, 1,3%, 1,0% ja 0,5%.

#### *Seedetrakti häired*

Täheldatud on koliiti (sealhulgas enterokoliiti ja neutropeenilist enterokoliiti) ja gastriiti. Teatatud on ka seedetrakti verejooksust, seedetrakti perforatsioonist ja iileusest (soole obstruktsioon) (vt lõik 4.4).

#### *Respiratoorsed häired*

Teatatud 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 kusteede häired*

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

#### Lapsed

Vt lõik 4.2

#### Teised eripopulatsioonid

#### *Eakad*

1092 patsiendi hulgas, keda eesnäärmevähi uuringutes raviti kabasitakseeliga annuses 25 mg/m<sup>2</sup>, olid 755 patsienti 65-aastased või vanemad, k.a 238 patsienti vanuses üle 75 aasta.

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed, millest teatati 65-aastastel ja vanematel patsientidel  $\geq 5\%$  sagedamini kui noorematel patsientidel, olid vastavalt 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%).

$\geq 3$ . raskusastme neutropeeniast ja febrilsest neutropeeniast teatati suurima sageduserinevusega vanuserühmade vahel (vastavalt 14% ja 4% sagedamini  $\geq 65$ -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 müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kabasitakseelile 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 sümptomaatilisi meetmeid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavavastased ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD04.

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Kabasiitakseelil oli laiaspektriline kasvavavastane 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 raviskeemiga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS), määratletuna ajana randomiseerimishetkest kuni kasvaja progressioonini, prostataatspetsiifilise antigeeni (PSA) progressioonini, valu progressioonini või surmani mistahes põhjusel, mis iganes esimesena toimus; kasvaja ravivastuse määr RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriumite alusel; PSA progressioon, määratletuna kui PSA tõus  $\geq 25\%$  ravile mitteallunud juhtudel või  $>50\%$  ravile allunud juhtudel; PSA ravivastus (PSA sisalduse langus seerumis vähemalt  $50\%$ ); valu progresseerumine (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 kaasuva tõusuta või valuvaigistite kasutamise vähenemine  $\geq 50\%$  AS-i keskmisest lähteväärtusest ilma valu kaasuva lisandumiseta.

Kokku 755 patsienti randomiseeriti saama ravi kabasiitakseeliga annuses  $25 \text{ mg/m}^2$  intravenoosselt iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga  $10 \text{ mg}$  suu kaudu iga päev, kokku maksimaalselt 10 tsüklit ( $n=378$ ) või mitoksantrooniga annuses  $12 \text{ mg/m}^2$  intravenoosselt iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga  $10 \text{ mg}$  suu kaudu iga päev, kokku maksimaalselt 10 tsüklit ( $n=377$ ).

Uuringusse kaasati patsiente vanuses üle 18 aasta, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mis oli mõõdetav RECIST kriteeriumite alusel, või mittemõõdetav haigus koos PSA taseme tõusu või uute kollete ilmnemisega ning ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime 0...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 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. Kabasiitakseeli rühmas oli keskmine vanus 68 aastat (vahemik 46...92) ning rassiline jaotus oli 83,9% eurooplane; 6,9% aasia/idamaa; 5,3% mustanahalised ja 4% muud.

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

Üldine elulemus oli kabasiitakseeliga oluliselt pikem kui mitoksantrooniga (vastavalt 15,1 kuud *versus*

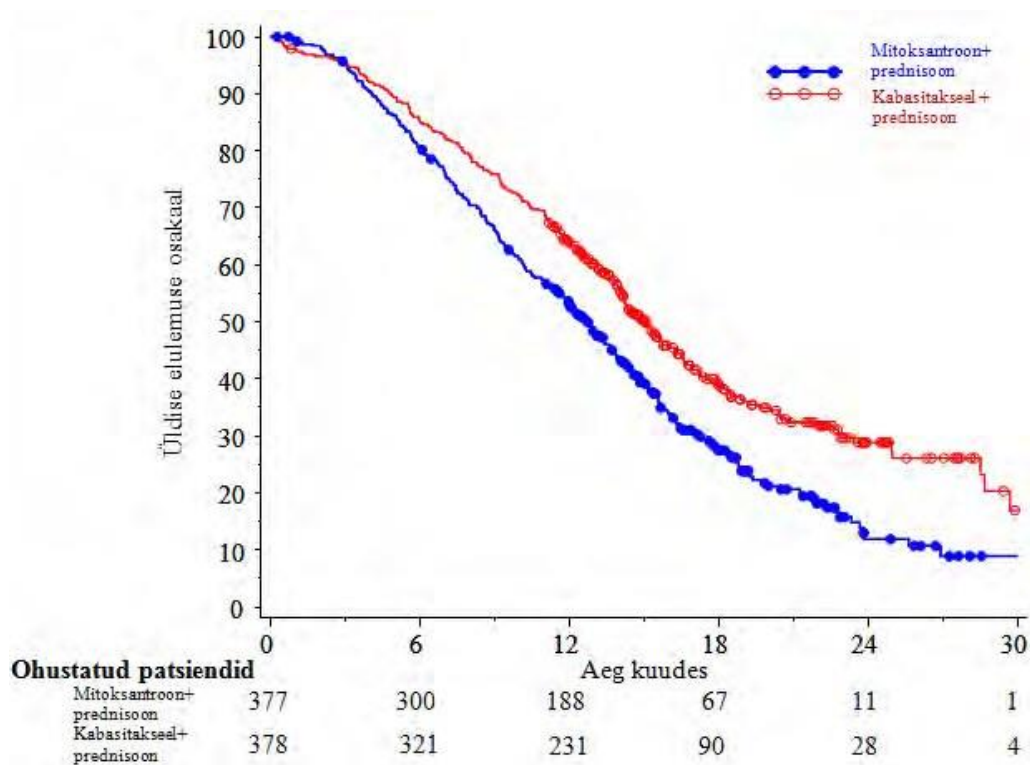
12,7 kuud); surmarisk vähenes mitoksantrooniga võrreldes 30% (vt tabel 3 ja joonis 1).

59 patsiendist koosnevale alarühmale (29 patsienti kabasitakseeli rühmas, 30 patsienti mitoksantrooni rühmas) manustati eelnevalt dotsetakseeli kumulatiivne annus < 225 mg/m<sup>2</sup>. 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
<b>Üldine elulemus</b>		
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 ( <i>hazard ratio</i> , HR) <sup>1</sup>	0,70 (0,59...0,83)	
(95% CI)		
p-väärtus	<0,0001	

<sup>1</sup> riskitiheduste suhet hinnati Cox'i mudeliga; HR alla 1 on kabasitakseeli kasuks.



Joonis 1: üldise elulemuse Kaplani 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 kõrgem 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, juhuslikustatud, avatud, samaväärsuse III faasi uuringus (uuring EFC11785), juhuslikustati 1200 patsienti, kellel oli metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk, mida oli eelnevalt ravitud dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga, saama ravi kabasitakseeliga annuses 25 mg/m<sup>2</sup> (n=602) või 20 mg/m<sup>2</sup> (n=598). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS).

Uuring saavutas esmase eesmärgi, tõendades kabasitakseeli annuse 20 mg/m<sup>2</sup> samaväärsust annusega 25 mg/m<sup>2</sup> (vt tabel 4). Statistiliselt oluliselt (p<0,001) suuremal osal patsientidest 25 mg/m<sup>2</sup> rühmas (42,9%) saavutati PSA ravivastus, võrreldes 20 mg/m<sup>2</sup> rühmaga (29,5%). 20 mg/m<sup>2</sup> rühma patsientidel täheldati statistiliselt oluliselt suuremat PSA progresseerumise riski kui 25 mg/m<sup>2</sup> rühma patsientidel (HR 1,195; 95% CI: 1,025 kuni 1,393). Muude teisete tulemusnäitajate osas (PFS, kasvaja ja valu ravivastus, kasvaja ja valu progresseerumine, FACT-P küsimustiku 4 alamkategoriat) statistilist erinevust ei olnud.

Tabel 4. Üldine elulemus uuringus EFC11785 kabasitakseeli 25 mg/m<sup>2</sup> rühmas, võrreldes kabasitakseeli 20 mg/m<sup>2</sup> rühmaga (ravikavatsuslik analüüs) –efektiivsuse esmane tulemusnäitaja

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

CBZ20=kabasitakseel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=kabasitakseel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednisoon/Prednisoloon CI=usaldusvahemik (*confidence interval*), LCI=usaldusvahemiku alampiir (*lower bound of the confidence interval*), UCI=usaldusvahemiku ülempiir (*upper bound of the confidence interval*)

<sup>a</sup> riskitiheduste suhet on hinnatud Cox'i proportsionaalsete riskide regressioonimudeliga. Riskitiheduste suhe <1 viitab madalamale riskile kabasitakseeli annusega 20 mg/m<sup>2</sup> võrreldes annusega 25 mg/m<sup>2</sup>.

Kabasitakseeli annuse 25 mg/m<sup>2</sup> ohutusprofiil uuringus EFC11785 oli kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sarnane uuringus EFC6193 täheldatuga. Uuring EFC11785 tõendas kabasitakseeli annuse 20 mg/m<sup>2</sup> paremat ohutusprofiili.

Tabel 5. Uuringu EFC11785 ohutusandmete kokkuvõte kabasitakseeli annusega 25 mg/m<sup>2</sup>, võrreldes annusega 20 mg/m<sup>2</sup>.

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Mediaanne tsüklite arv/ mediaanne ravi kestus	6/18 nädalat	7/21 nädalat
Vähendatud annusega patsientide arv n (%)	20 kuni 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0%) 15 kuni 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6%)	25 kuni 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5%) 20 kuni 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2%) 15 kuni 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2%)
<b>Igas raskusastmes kõrvaltoimed<sup>a</sup> [%]</b>		
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
Kusetee infektsioon	6,9	10,8
Perifeerne sensoorne neuropaatia	6,6	10,6
Düsgeusia	7,1	10,6
<b>≥ 3. raskusastme kõrvaltoimed<sup>b</sup> [%]</b>		
Kliiniline neutropeenia	2,4	9,6
Febriilne neutropeenia	2,1	9,2
<b>Hematoloogilised kõrvalekalded<sup>c</sup> [%]</b>		
≥ 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/m<sup>2</sup>, CBZ25=kabasitakseel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednisoon/Prednisoloon

<sup>a</sup> Igas raskusastmes kõrvaltoimed tekkesagedusega üle 10%

<sup>b</sup> ≥3. raskusastme kõrvaltoimed tekkesagedusega üle 5%

<sup>c</sup> laboratoorsete väärtuste põhjal

Prospektiivses rahvusvahelises juhuslikustatud aktiivse kontrolliga ja avatud 4. faasi uuringus (uuring LPS14201/CARD) juhuslikustati 255 metastaatilise kastratsiooniresistentse eesnäärmevähiga patsienti, keda varem raviti mis tahes järjekorras dotsetakseeli sisaldava raviskeemiga ja androgeenretseptorile toimiva ainega (abirateroon või ensalutamiid, koos haiguse progresseerumisega 12 kuu jooksul pärast ravi alustamist), manustama kas kabasitakseeli annuses 25 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel koos prednisooni või prednisolooniga 10 mg ööpäevas (n = 129) või androgeenretseptorile toimivat ainet (abiraterooni 1000 mg üks kord ööpäevas ja prednisooni/prednisolooni 5 mg kaks korda ööpäevas või ensalutamiidi 160 mg üks kord ööpäevas) (n = 126). Esmane tulemusnäitaja oli eesnäärmevähi 2. tüürihma (*Prostate Cancer Working Group-2; PCWG2*) määratletud radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Teised tulemusnäitajad hõlmasid üldist elulemust, progressioonivaba elulemust, PSA vastust ja kasvajakvastust.

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



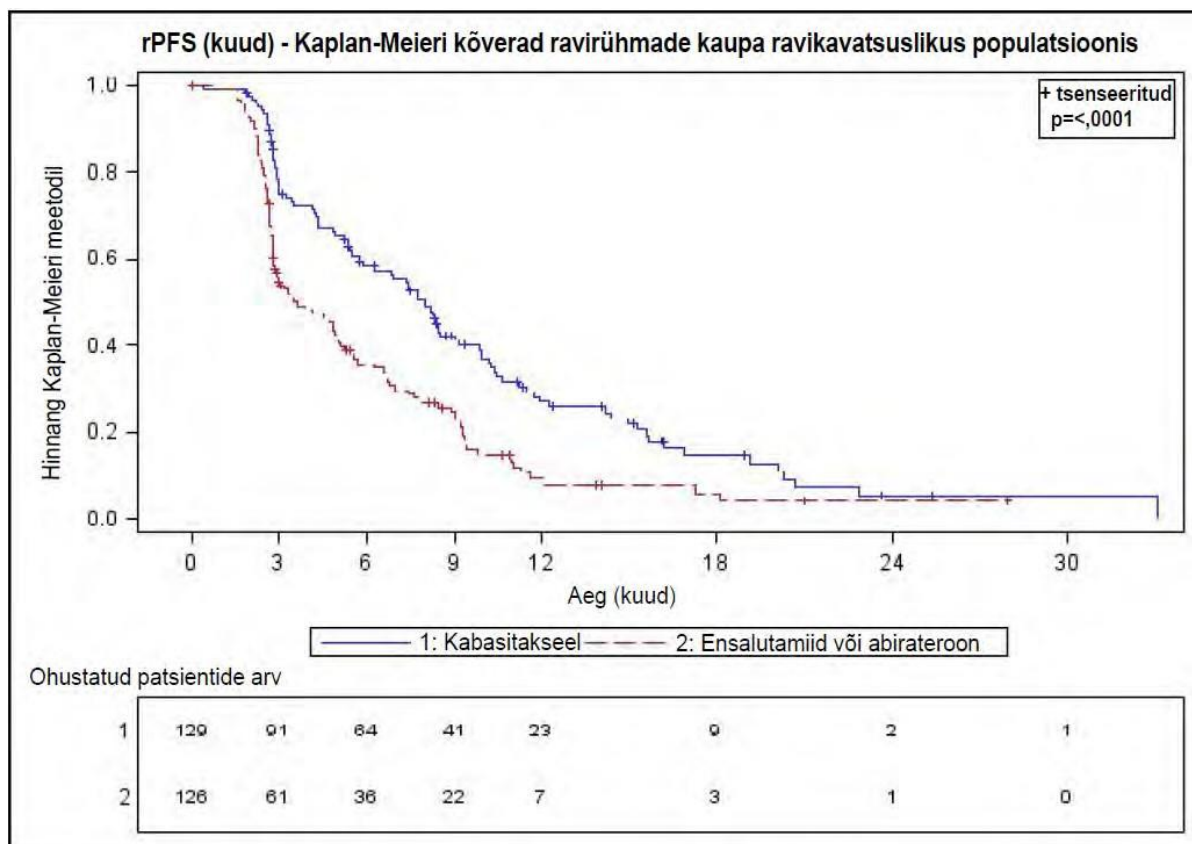
Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja: rPFS oli kabasitakseeliga oluliselt pikem võrreldes androgeenretseptorile toimiva ainega (vastavalt 8,0 kuud *versus* 3,7 kuud), radiograafilise progresseerumise risk vähenes 46% võrreldes androgeenretseptorile toimiva ainega (vt tabel 6 ja joonis 2).

Tabel 6. Kabasitakseeli efektiivsus uuringus CARD metastaatilise, kastratsioonresistentse eesnäärmevähi ravis (ravikavatsuslik analüüs) – radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS)

(rPFS)	Kabasitakseel + prednisoon/prednisoloon + G-CSF	Androgeenretseptorile toimiv aine: Abirateroon + prednisoon/prednisoloon või ensalutamiid
	n=129	n=126
Juhtude arv	95 (73,6%)	101 (80,2%)
andmekogumise lõppkuupäevaks rPFS 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 <sup>1</sup>	< 0,0001	

<sup>1</sup>stratifitseeritud logaritmiline astaktest, olulise erinevuse lävendväärtus = 0,05

Joonis 2. Esmane tulemusnäitaja: radiograafilise progressioonivaba elulemuse graafik Kaplani-Meieri meetodil (ravikavatsuslik populatsioon)



Ristimärgid kõveral osundavad tsenseeritud andmetele.

rPFS plaaniline analüüs juhuslikustamisel rakendatud kihitamistegurite põhjal määratletud alarühmades andis tulemuseks riskitiheduste suhte 0,61 (95% usaldusvahemik 0,39...0,96) patsientidel, keda oli ravitud dotsetakseeliga enne androgeenretseptorile toimivat ainet, ja riskitiheduste suhte 0,48 (95%

usaldusvahemik 0,32...0,70) patsientidel, keda raviti dotsetakseeliga pärast androgeenretseptorile toimivat ainet.

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

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

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada kabazitakseeliga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta eesnäärmevähi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kabazitakseeli hinnati avatud mitmekeskuselises 1./2. faasi uuringus kokku 39 lapsel (vanus 4...18 aastat uuringu 1. faasis ja vanus 3...16 aastat uuringu 2. faasis). 2. faasi osa ei tõendanud kabazitakseeli efektiivsust monoravimina lastel ajutüve sillaosa retsidiverunud või refraktaarse, diffuusse glioomi (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG) ja vähediferentseerunud glioomi (*high grade glioma*, HGG) ravis annusega 30 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Populatsiooni farmakokineetika analüüs teostati 170 patsiendil, k.a kaugelearenenud soliidtuumoriga patsiendid ( $n=69$ ), metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid ( $n=34$ ) ja metastaatilise eesnäärmevähiga patsiendid ( $n=67$ ). Nendele patsientidele manustati kabazitakseeli annuses 10...30 mg/m<sup>2</sup> iga nädal või iga 3 nädala järel.

### Imendumine

Pärast kabazitakseeli manustamist 1-tunnise infusioonina annuses 25 mg/m<sup>2</sup> 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 soliidtuumoriga patsientidel ( $n=126$ ) ei täheldatud annusvahemikus 10...30 mg/m<sup>2</sup> annuse proportsionaalsuses suuremaid kõrvaltoimeid.

### Jaotumine

Tasakaalukontsentratsiooni korral oli jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> patsiendil, kelle kehapiindala mediaan on 1,84 m<sup>2</sup>).

*In vitro* seondus kabazitakseel inimese seerumvalkudega 89%...92% ja oli küllastamatu kuni 50 000 ng/ml, mis ületab kliinilistes uuringutes täheldatud maksimaalse kontsentratsiooni.

Kabazitakseel 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 kabazitakseel jaotub võrdselt vere ja plasma vahel.

### Biotransformatsioon

Kabazitakseel metaboliseerub ulatuslikult maksas (>95%), peamiselt CYP3A isoensüümi vahendusel (80%...90%). Kabazitakseel on peamine tsirkuleeriv ühend inimese vereplasmas. Vereplasmas on

kindlaks tehtud seitse metaboliiti (k.a 3 aktiivset metaboliiti, mis tekivad O-demetüülimisel), millest peamine moodustab lähteaine süsteemsest saadavusest 5%. Inimese uriini ja roojaga eritub ligikaudu 20 kabasitakseeli metaboliiti.

*In vitro* uuringute põhjal on olemas risk, et t kliiniliselt olulises kontsentratsioonis võib kabasitakseel pärssida peamiselt CYP3A substraadiks olevate ravimite toimet. Siiski on üks kliiniline uuring näidanud, et kabasitakseel (25 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna ühekordselt 1-tunnise infusioonina) ei mõjuta midasolaami, CYP3A testsubstraadi, sisaldust vereplasmas. Seetõttu ei ole terapeutilistes annustes CYP3A substraatide ja kabasitakseeli koosmanustamisel patsientidele kliinilist mõju oodata.

Teiste CYP ensüümide (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6) substraadiks olevate ravimite t o i m e võimaliku pärssimise ohtu ei ole, nagu ei ole ka ohtu CYP1A, CYP2C9 ja CYP3A induksiooniks kabasitakseeli mõjul. Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* varfariini peamist biotransformatsiooniteed 7-hüdroksüvarfariiniks, mida vahendab CYP2C9. Seetõttu ei ole oodata kabasitakseeli farmakokineetilist koostoimet varfariiniga *in vivo*.

Kabasitakseel ei pärssinud *in vitro* multiravimresistentseid valke (MRP): MRP1 ja MRP2 või orgaaniliste katioonide transporterit (OCT1). Kabasitakseel pärssis P-glükoproteiin- (PgP-) (digoksiin, vinblastiin) transporti ja rinnavähiresistentseid valke (BCRP) (metotreksaat) ja 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 koostoime oht MRP, OCT1, PgP, BCRP ja OATP1B3 substraatidega *in vivo* annusega 25 mg/m<sup>2</sup> 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 [<sup>14</sup>C]-kabasitakseeli 1-tunnist infusiooni annuses 25 mg/m<sup>2</sup>, 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 kõrge plasmakliirens 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> patsiendil, kelle kehapindala mediaan on 1,84 m<sup>2</sup>) ja pikk terminaalne poolväärtusaeg 95 tundi.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 70 patsiendiga vanuses 65 aastat ja üle selle (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 eemaldatakse peamiselt maksa metabolismi kaudu.

Suunitletud uuringus 43 pahaloomulise kasvajaga patsiendiga, kellel oli maksakahjustus, ei mõjutanud kerge maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis >1...≤1,5 x normväärtuse ülemine piir või ASAT >1,5 x normväärtuse ülemine piir) või mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin seerumis >1,5...≤3,0 x normväärtuse ülemine piir) kabasitakseeli farmakokineetikat. Kabasitakseeli maksimaalne talutav annus oli vastavalt 20 ja 15 mg/m<sup>2</sup>.

Kolmel raske maksakahjustusega patsiendil (üldbilirubiin seerumis >3 x normväärtuse ülemine piir) 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). Kabasitakseel 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 patsienti mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens

vahemikus 30...50 ml/min) ja 59 patsienti kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens vahemikus 50...80 ml/min) näitas siiski, et kerge kuni mõõdukas neerukahjustus ei mõjuta oluliselt kabasitakseeli farmakokineetikat. Seda kinnitas vastava suunitlusega võrdlev farmakokineetiline uuring normaalse neerutalitlusega (8 patsienti), mõõduka neerukahjustusega (8 patsienti) ja raske neerukahjustusega (9 patsienti) soliidtuumoriga patsientidega, kellele manustati kabasitakseeli 25 mg/m<sup>2</sup> ühekordse intravenoosse infusioonina mitu ravitsükli.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mis ilmsid koertel pärast ühekordset, 5-päevase või nädalase intervalliga manustamist kliinilisest madalama 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 ilmsid rottidel korduvmanustamise toksilisuse uuringutes kliinilisest kõrgema 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 (Amesi) testis. Kabasitakseel ei olnud klastogeenne *in vitro* katses inimese lümfotsüütidega (ei põhjustanud kromosoomide struktuuralseid kõrvalekaldeid, kuid suurendas polüpoidsete rakkude arvu) ja põhjustas mikrotoomakeste arvu suurenemist rottidel *in vivo* katses. Need genotoksilisuse ilmingud tulenevad siiski aine farmakoloogilisest toimest (tubuliini depolümerisatsiooni pärssimine) ning sama on täheldatud sarnase farmakoloogilise toimega teiste ravimite puhul.

Kabasitakseel ei mõjutanud isasrottide paaritumiskäitumist või fertiilsust. Korduvmanustamise toksilisuse uuringutes täheldati rottidel seemnepõie degeneratsiooni ja seemnejuha atrofiat munandites ning koertel munandite degeneratsiooni (minimaalset üksikute epiteelirakkude nekroosi munandimanustes). Süsteemne saadavus loomadel oli sama või madalam kui inimestel kabasitakseeli kliiniliste annuste manustamisel.

Kabasitakseeli intravenoosne manustamine emasrottidele üks kord ööpäevas 6. kuni 17. gestatsioonipäevani põhjustas embrüofetaalset toksilisust, mis oli seotud toksilisusega emasloomale, ning avaldus lootesurma ja loote keskmise kaalu langusena seoses skeleti luustumise hilinemisega. Süsteemne saadavus loomadel oli madalam, kui inimestel kabasitakseeli kliiniliste annuste manustamisel. Kabasitakseel läbis rottidel platsentaarbarjääri.

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

#### Keskkonnanariski hindamine

Keskkonnanariski 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  
Etanool  
Sidrunhape

### 6.2 Sobimatus

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

### **6.3 Kõlblikusaeg**

#### Avamata viaal

24 kuud

#### Pärast viaali avamist

Infusioonikontsentraadi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 nädala jooksul temperatuuril 2...8° C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus ära kasutada kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8° C.

#### Pärast infusioonikotti lisamist

Infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus PVC-vabades infusioonikottides on tõestatud 14 päeva jooksul temperatuuril 2...8° C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 25° C.

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

Läbipaistvast klaasist (I tüüp) viaal, millel on halobutüülkummist kork, alumiiniumkate ja plastikust eemaldatav kate. Viaal sisaldab 3 ml kontsentraati.

Igas pakendis on 1 viaal.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Cabazitaxel STADA-t tohib ette valmistada ja manustada ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemises koolitatud töötajad. Rasedad töötajad ei tohi ravimpreparaati käsitseda. Nagu teistegi kasvajavastaste ainetega, peab kabazitakseeli lahuste valmistamisel ja käsitlemisel olema ettevaatlik ning kasutama kaitsevarustust, isiklikku kaitsevarustust (nt kindad) ja arvestama ettevalmistamise eeskirju. Kui kabazitakseel satub käsitlemisprotsessi mistahes etapis nahale, tuleb nahka otsekohe hoolikalt pesta rohke vee ja seebiga. Kui see satub limaskestadele, peab selle otsekohe rohke veega hoolikalt maha pesema.

Infusioonilahuse ettevalmistamisel ja manustamisel ei tohi kasutada PVC infusioonikotte ega polüuretaanist infusioonikomplekte.

#### Infusioonilahuse ettevalmistamine

ÄRGE kombineerige teiste kabazitakseeli ravimpreparaatidega, mis koosnevad kahest viaalist (kontsentraat ja lahusti), Cabazitaxel STADA 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadiga, mis sisaldab vaid üht 3 ml (60 mg/3 ml) viaali.

**Cabazitaxel STADA 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat EI VAJA eelnevat lahjendamist lahustiga ja on valmis infusioonilahusesse lisamiseks.**

#### 1. samm

Kui viaale on hoitud külmikus, laske 5 minuti jooksul enne kasutamist vajalikul arvul kabasitakseeli infusioonilahuse kontsentradi viaalidel seista temperatuuril 20...25° C.

Patsiendile vajaliku annuse saamiseks võib vaja minna rohkem kui üht kabasitakseeli 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi viaali. Tõmmake aseptiliselt süstlasse vajalik kogus kabasitakseeli infusioonilahuse kontsentradi, kasutades kalibreeritud süstalt, mis sobib 21G nõelaga.

Üks ml ravimpreparaati sisaldab 20 mg kabasitakseeli.

### 2. samm

Vajalik kogus kabasitakseeli infusioonilahuse kontsentradi tuleb süstida steriilsesse PVC-vabasse kotti, milles on 5% glükoosilahus või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahus. Infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,10...0,26 mg/ml.

### 3. samm

Eemaldage süstal ja segage infusioonikoti või pudeli sisu seda käes raputades.

### 4.samm

Sarnaselt kõigi parenteraalselt manustatavate ravimitega tuleb valmis infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kuna infusioonilahus on üleküllastunud, võib see aja jooksul kristalliseeruda. Sellisel juhul ei tohi lahust kasutada ja see tuleb hävitada.

Infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada. Kasutusvalmis lahuse säilitusaeg võib siiski olla pikem spetsiifiliste tingimuste jälgimisel, mida on kirjeldatud lõigus 6.3

Manustamiseks soovitatakse infusioonisüsteemisest filtrit ava nominaalse läbimõõduga 0,22 mikromeetrit (väljendatud ka 0,2 mikromeetrina).

Ärge kasutage PVC-st infusioonikotte või polüuretaanist infusioonikomplekte kabasitakseeli lahustamiseks ja manustamiseks.

Kabasitakseeli ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on varem nimetatud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

1115623

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.06.2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2023