

UA/19821/01/01
big 29.12.2022

75

**Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
інформація для пацієнта, що планується до ввозу на територію України**

Кабазитаксел
Аккорд
20 мг/мл
Аккорд
Штрих-код
10 4674 2 6017636
Кабазитаксел
Аккорд
20 мг/мл
Аккорд
Штрих-код
10 4674 2 6017636
Польща

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

**Sabazitaxel Accord (Кабазитаксел Аккорд) 20 мг/мл
Концентрат для розчину для інфузій**
Кабазитаксел

Уважно і повністю прочитайте цю інструкцію, перш ніж розпочати використання цього препарату, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію. Можливо, вам доведеться перечитати її.
- Якщо у вас з'являться додаткові запитання, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медичною сестрою.
- Якщо у вас з'являться будь-які побічні реакції, зверніться до лікаря, фармацевта або до медичної сестри. Вони можуть включати будь-які можливі побічні ефекти, не згадані в цьому листку-вкладиші брошури. Див. п. 4.

Що ви знайдете в цій інструкції:

1. Що таке Кабазитаксел Аккорд і для чого він застосовується.
2. Що потрібно знати перед тим, як розпочати прийом препарату Кабазитаксел Аккорд.
3. Як приймати Кабазитаксел Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Кабазитаксел Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке Кабазитаксел Аккорд і для чого він застосовується

Назва цього лікарського препарату - Кабазитаксел Аккорд. Звичайна назва – Кабазитаксел. Він належить до групи лікарських засобів «Таксани», які використовуються для лікування раку.

Кабазитаксел Аккорд використовується у терапії дорослих пацієнтів, хворих на рак простати, яка прогресувала після чергового курсу хіміотерапії. Його дія зупиняє зростання і розмноження клітин.

Крім того, в рамках вашого лікування ви повинні кожен день приймати перорально кортикостероїдні препарати (Преднізон або Преднізолон). Зверніться до свого лікаря за додатковою інформацією щодо цього другого препарату.

2. Що потрібно знати перед тим, як розпочати прийом препарату Кабазитаксел Аккорд

Не приймайте Кабазитаксел Аккорд, якщо:

Самоню іт. ОН

- у вас алергія (гіперчутливість) до кабазитакселу, до інших таксанів або полісорбату 80 або до будь-якого іншого компонента цього лікарського засобу (зазначені у п. 6),
- кількість лейкоцитів у вашій крові занадто мала (кількість нейтрофілів менше або дорівнює $1500/\text{мм}^3$),
- у вас сильно порушена функція печінки,
- нещодавно ви пройшли або маєте пройти вакцинацію проти жовтої лихоманки.

Не слід приймати Кабазитаксел Аккорд якщо ви знаходитесь у будь-якій наведеній вище ситуації. Якщо ви відчуваєте невпевненість, зверніться до свого лікаря перед тим, як приймати Кабазитаксел Аккорд.

Попередження та запобіжні заходи

Перед кожним введенням Кабазитаксел Аккорд слід зробити аналізи крові, щоб перевірити, чи є у вас достатня кількість клітин у крові, а також стан печінки та нирок, щоб розпочати лікування Кабазитаксел Аккорд.

Негайно зверніться до лікаря, якщо:

- у вас з'явилася температура. Під час лікування Кабазитаксел Аккорд кількість лейкоцитів у вашій крові може зменшитись. Ваш лікар має стежити за результатами ваших аналізів крові, а також за вашим загальним станом для виявлення можливих ознак інфекції. Він може порекомендувати інші лікарські засоби, щоб підтримати кількість клітин у вашій крові. Пацієнти з низьким вмістом клітин крові можуть захворіти на інфекції, які несуть серйозну загрозу життю. Найбільш ранньою ознакою зараження може бути висока температура, тому, якщо у вас піднялась температура, негайно зверніться до вашого лікаря;
- ви спостерігали у себе коли-небудь будь-які алергічні реакції. Під час лікування Кабазитаксел Аккорд можуть з'явитись серйозні алергічні реакції;
- у вас сильна діарея або тривала діарея, ви відчуваєте себе погано (нудота або блювання). Будь-яка з цих реакцій може викликати серйозне зневоднення. Ваш лікар може вважати за необхідне призначити вам відповідне лікування;
- ви відчуваєте оніміння, поколювання, печіння або у вас підвищена чутливість в руках або ногах;
- у вас є проблеми з кровотечею в кишечнику або зміни кольору випорожнення або біль у шлунку. Якщо у вас гостра кровотеча або сильний біль, ваш лікар повинен припинити лікування Кабазитаксел Аккорд, оскільки Кабазитаксел Аккорд може збільшити ризик кровотечі або сприяти появі перфорації у стінці кишечника;
- у вас проблеми з нирками;
- під час лікування виникли проблеми з печінкою;
- спостерігається значне збільшення або зменшення обсягу сечі щодня;
- у вашій сечі з'явилася кров.

Якщо у вас спостерігається будь-яка з вищезазначених реакцій, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може зменшити дозу Кабазитаксел Аккорд або припинити лікування.

Кабазитаксел Аккорд та інші лікарські засоби

Будь ласка, розкажіть своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі про будь-які лікарські засоби, які ви приймаєте або нещодавно приймали, у тому числі видані без рецепта. Це дуже важливо, оскільки деякі лікарські засоби можуть впливати на спосіб дії препарату Кабазитаксел Аккорд або Кабазитаксел Аккорд може впливати на дію інших препаратів, які ви приймаєте. Ці препарати можуть належати до таких:

- Кетоконазол, Рифампіцин (засоби для лікування інфекцій);
- Карбамазепін, Фенобарбітал або Фенітоїн (лікарські засоби, що застосовуються для лікування судом); рослинні препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*) (природний засіб від депресії та інших недуг);
- статини (такі як Симвастатин, Ловастатин, Аторвастатин, Розувастатин або Правастатин) (лікарські засоби для зниження рівня холестерину у вашій крові);

Самодіагностика

- Валсартан (препарат для лікування гіпертонії);
- Репаглілід (препарат для лікування діабету).

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, перш ніж пройти вакцинацію під час лікування Кабазитаксел Аккорд.

Вагітність, годування груддю або фертильність

Кабазитаксел Аккорд не слід застосовувати вагітним жінкам або жінкам дітородного віку, які не застосовують засоби контрацепції.

Кабазитаксел Аккорд не слід застосовувати під час годування груддю.

Використовуйте презерватив під час статевого акту, якщо ваша партнерка завагітніла або може завагітніти. Кабазитаксел Аккорд може бути наявний у спермі та впливати на розвиток плоду. Рекомендується не планувати вагітність під час лікування та протягом 6-ти місяців після лікування, а також звернутися за порадою щодо збереження сперми перед початком лікування, оскільки Кабазитаксел Аккорд може впливати на фертильність чоловіків.

Керування транспортними засобами або робота з механізмами

Під час лікування цим медичним препаратом ви можете відчувати втому або запаморочення. Якщо спостерігаєте у себе ці прояви, не слід сідати за кермо та потрібно уникати будь-якого користування інструментами чи обладнанням, перш ніж станете почуватися краще.

Кабазитаксел Аккорд містить етанол (етиловий спирт)

Цей лікарський засіб у кожному флаконі містить 1185 мг спирту (етанолу), що еквівалентно 395 мг/мл. Одна доза цього препарату еквівалентна 30 мл пива або 12 мл вина.

Кількість алкоголю в цьому препараті навряд чи вплине на дорослих і підлітків, а ефект на дітей навряд чи буде помітним. У дітей молодшого віку це може спричинити деякі наслідки, наприклад відчуття сонливості.

Проте, спирт у цьому препараті може змінити дію інших лікарських засобів. Поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом про будь-які лікарські засоби, які ви приймаєте.

Також перед початком прийому препарату слід повідомити свого лікаря або фармацевта якщо у вас алкогольна залежність.

3. Як приймати Кабазитаксел Аккорд

Інструкції щодо використання

Перед використанням Кабазитаксел Аккорд слід прийняти лікарські засоби від алергії, щоб зменшити ризик побічних алергічних реакцій.

- Кабазитаксел Аккорд має вводити вам ваш лікар або медсестра.
- Кабазитаксел Аккорд слід підготувати (розчинити) перед введенням. У цій брошурі міститься практична інформація для лікарів, медсестер та фармацевтів щодо підготування та введення Кабазитаксел Аккорд.
- Кабазитаксел Аккорд має вводиться у лікарні шляхом крапельного введення (інфузії) у вену (внутрішньовенне введення) протягом приблизно години.
- Також слід приймати щодня перорально кортикостероїдні препарати (Преднізон або Преднізолон), які є частиною вашого лікування.

Самсоніт

Скільки і як часто вам буде надаватися лікування

- Звичайна доза залежить від поверхні вашого тіла. Ваш лікар розрахує площу поверхні вашого тіла в квадратних метрах (м²) і визначить дозу, яку вам мають вводити.
- Зазвичай інфузія проводиться кожні 3 тижні.

Якщо у вас є додаткові запитання щодо використання цього препарату, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх пацієнтів. Лікар обговорить це з вами і пояснить потенційні ризики та переваги вашого лікування.

Негайно зверніться до лікаря, якщо ви помітили щось із таких реакцій:

- лихоманка (висока температура тіла). З'являється дуже часто (може траплятися у більш ніж 1 із 10 осіб);
- серйозна втрата рідини в організмі (зневоднення). Трапляється часто (у 1 із 10 осіб). Це може статися, якщо у вас сильна діарея або тривала діарея, або висока температура, або якщо спостерігаєте нудоту (блювання);
- сильний біль у шлунку або біль у шлунку, який не проходить. Реакції також можуть з'явитися, якщо у вас є перфорація шлунку, стравоходу, тонкого кишечника або товстого (перфорація шлунково-кишкового тракту). Це може призвести до летального наслідку.

Якщо спостерігаєте у себе будь-яку з наведених вище реакцій, негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні реакції:

Дуже часті (можуть спостерігатися у більш ніж 1 із 10 осіб):

- зменшення кількості еритроцитів (анемія) або лейкоцитів (важливі для боротьби з інфекціями);
- зменшення кількості тромбоцитів (що спричинює підвищений ризик кровотечі);
- втрата апетиту (анорексія);
- подразнення шлунку, включаючи нудоту, блювання, діарею або запор;
- біль у спині;
- наявність крові в сечі;
- відчуття втоми, слабкості або відсутності енергії.

Часті (можуть спостерігатися у 1 із 10 осіб):

- зміни смаку
- задишка
- кашель
- біль у животі
- тимчасова втрата волосся (у більшості випадків нормальний ріст волосся має відновитися)
- артралгія
- інфекції сечовивідних шляхів
- відсутність лейкоцитів, пов'язана з лихоманкою та інфекцією
- оніміння, поколювання, печіння або зниження чутливості в руках і ногах
- запаморочення
- головний біль
- зниження або підвищення артеріального тиску
- дискомфорт у шлунку, печія або відрижка
- біль у животі
- геморої (геморої)

Семіон 7.1. Фр

- м'язові судоми
- біль при сечовипусканні або часте сечовипускання
- нетримання сечі
- захворювання нирок або порушення функції нирок
- виразки ротової порожнини або губи
- інфекції або ризик інфікування
- підвищення рівня цукру в крові
- безсоння
- спантеличеність
- відчуття тривоги
- ненормальне відчуття, втрата чутливості або біль у руках і ногах
- труднощі з утриманням рівноваги
- швидке або нерегулярне серцебиття
- тромб в ногах або легенях
- гіперемія шкіри
- біль у роті або горлі
- ректальна кровотеча
- почервоніння шкіри
- м'язовий дискомфорт, слабкість або біль
- набряки стоп або гомілок
- озноб
- захворювання нігтів (зміна кольору нігтів; нігті можуть відшаровуватися).

Нечасті (може спостерігатися менше ніж у 1 із 100 осіб):

- зниження рівня калію в крові
- дзвін у вухах
- почервоніння шкіри
- цистит, який може виникнути, якщо ви раніше проходили променеву терапію (цистит внаслідок радіаційного спалаху).

Із невизначеною частотою (які неможливо оцінити за наявними даними):

- неінфекційне інтерстиціальне захворювання легень (запалення легень, що викликає кашель і важке дихання).

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас спостерігаються якісь побічні реакції, зверніться до свого лікаря або фармацевта, або до медсестри. Ці реакції включають будь-які можливі побічні ефекти, не згадані в цьому листку-вкладиші брошурі. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо до Департаменту Моніторингу побічної дії лікарських засобів

Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та Біоцидних продуктів
Ал. Єрозолімські 181С

PL-02 222 Варшава

Телефон: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Веб-сайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти забезпечити додаткову інформацію відносно безпеки цього препарату.

5. Як зберігати Кабазитаксел Аккорд

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Гансенко І.І.

Не використовуйте препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та етикетці флакона після «Exp». Термін придатності вважається до останнього дня відповідного місяця.

Цей медичний препарат не потребує особливих температурних режимів для зберігання. Зберігати його слід в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Після відкриття

Кожна пляшка є одноразовою і після її відкриття вміст повинен використовуватися негайно. Якщо не використати його одразу після відкриття, відповідальність за термін зберігання та умови використання повністю покладаються на користувача.

Після остаточного розведення у інфузійному мішку/флаконі.

Період хімічної та фізичної стабільності розчину для інфузій під час використання був підтверджений протягом 8 годин при кімнатній температурі (від 15°C до 30°C), включаючи час внутрішньовенної інфузії протягом однієї години та 48 годин у холодильних умовах, включаючи час внутрішньовенної інфузії – одну годину.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій слід застосовувати негайно. Якщо його не використати негайно, за періоди зберігання та умови використання несе відповідальність користувач, і зазвичай строк зберігання не повинен перевищувати 24 годин при 2°C - 8°C, якщо розведення не відбувається в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

Утилізація

Усі невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих норм. Ці заходи допомагають захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація.

Що містить Кабазитаксел Аккорд

Діюча речовина – кабазитаксел. 1 мл концентрату містить 20 мг кабазитакселу. Кожен флакон об'ємом 3 мл містить 60 мг кабазитакселу.

Інші складові препарату – полісорбат 80, кислота лимонна та етанол безводний (див. п.2, «Кабазитаксел Аккорд містить етанол (етиловий спирт)»).

Як виглядає Кабазитаксел Аккорд та вміст упаковки

Кабазитаксел Аккорд – це концентрат для розчину для інфузій (стерильний концентрат).

Концентрат представлений у вигляді від безбарвного до блідо-жовтого або жовто-коричневого розчину.

Він випускається у флаконі із прозорого скла на 6 мл для одноразового використання, з витяжним об'ємом 3 мл концентрату.

Розмір упаковки:

Кожна коробочка містить один флакон для одноразового використання.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх,

08039 Барселона,

Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.,

Вул. Лутомерска, 50, Паб'яніце, 95-200 Польща

Ванесса 17.04

Текст цього листка-вкладиша останній раз переглянуто 05/2022.

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей медичний препарат доступна на веб-сайті Європейського Агентства з Лікарських засобів
<http://www.ema.europa.eu>

Рамонес І.І. Фр

Наступна інформація призначена лише для медичного персоналу

ПРАКТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ І ПРОФЕСІОНАЛІВ В ОБЛАСТІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЯКА СТОСУЄТЬСЯ ПІДГОТОВКИ, ЗАСТОСУВАННЯ І ПОВОДЖЕННЯ З КАБАЗИТАКСЕЛ АККОРД 20 мг/мл КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

Ця інформація доповнює пункти 3 та 5 для користувачів.

Важливо попередньо прочитати увесь зміст цієї інструкції перед приготуванням розчину для інфузій.

Фармацевтична несумісність

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, що використовуються для його розведення.

Термін придатності та особливі заходи щодо зберігання

Для упаковки Кабазитаксел Аккорд 20 мг/мл концентрату для розчину для інфузій.

Цей препарат не потребує особливих температурних режимів для зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Після відкриття

Кожен флакон є одноразовим і повинен бути використаний одразу після відкриття. Якщо не використати одразу, відповідальність за періоди зберігання та умови використання покладається на користувача.

Після остаточного розведення у інфузійному мішку/флаконі.

Період хімічної та фізичної стабільності розчину для інфузій під час використання був підтверджений протягом 8 годин при кімнатній температурі (від 15°C до 30°C), включаючи час внутрішньовенної інфузії протягом однієї години та 48 годин у холодильних умовах, включаючи час внутрішньовенної інфузії – одну годину.

З мікробіологічної точки зору інфузійний розчин слід застосовувати негайно. Якщо його не використати негайно, за періоди зберігання та умови використання несе відповідальність користувач, і строк зберігання зазвичай не повинен перевищувати 24 годин при 2°C - 8°C, якщо розведення не відбувається в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

Запобіжні заходи щодо підготовки та прийому

Як і з іншими протипухлинними засобами, застосування Кабазитаксел Аккорд та його підготовку слід проводити з обережністю, враховуючи також використання деяких ізолюючих пристроїв, засобів індивідуального захисту (наприклад, рукавичок) та процедури підготовки.

Якщо Кабазитаксел Аккорд, на будь-якому етапі застосування потрапляє на шкіру, рекомендується негайно промити великою кількістю води з милом. При потрапленні на слизові оболонки рекомендується негайно промити великою кількістю води.

Кабазитаксел Аккорд повинен готувати та застосовувати лише персонал, навчений роботі з цитотоксичними препаратами. Вагітні жінки, які входять до складу медичного персоналу, не повинні допускатись до його застосування.

Етапи підготовки

НЕ використовуйте цей препарат разом з іншими лікарськими засобами, що містять кабазитаксел в іншій концентрації. Кабазитаксел Аккорд містить 20 мг/мл кабазитакселу (витяжний об'єм не менше 3 мл).

Кожен флакон одноразовий і повинен бути використаний негайно.

Будь-який невикористаний розчин має бути утилізований.

Для введення призначеної дози може знадобитися кілька флаконів Кабазитаксел Аккорд.

Рансено Т. А.

Процес розведення препарату для інфузії потрібно проводити в асептичних умовах.

Приготування розчину для інфузій

Крок 2: Друге (остаточне) розведення для інфузій

Крок 1

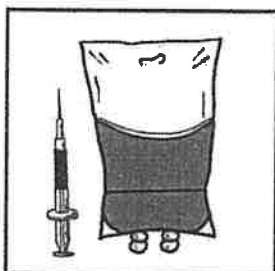
Асептично виймайте необхідний об'єм Кабазитаксел Аккорд (що містить 20 мг/мл кабазитакселу) градуйованим шприцом з голкою. Наприклад, для однієї дози 45 мг кабазитакселу необхідно 2,25 мл Кабазитаксел Аккорд.



Концентрат 20 мг/мл

Крок 2

Введіть препарат в інфузійний контейнер, не з ПВХ, що містить або 5% розчин глюкози або інфузійний розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%). Концентрація інфузійного розчину повинна бути між 0,10 мг/мл і 0,26 мг/мл.



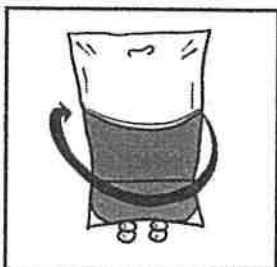
Необхідна
кількість
концентрату

5% розчин глюкози
або або інфузійний
розчин натрію
хлориду 9 мг / мл
(0,9%)

Крок 3

Вийміть шприц і перемішайте вміст пакета або інфузійного флакона вручну, обертальними рухами.

Інфузійний препарат представлений у вигляді прозорого безбарвного розчину.

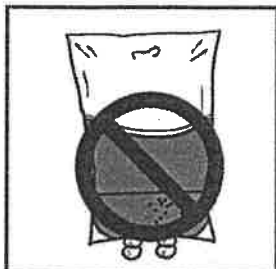


Сенсенов І. П.

Крок 4

Як і всі інші парентеральні лікарські засоби, отриманий інфузійний розчин перед введенням слід перевірити візуально.

Оскільки інфузійний розчин перенасичений, він може з часом кристалізуватися. У цьому разі розчин не слід використовувати і його слід утилізувати.



Інфузійний розчин слід використовувати негайно. Інформація про **термін зберігання та спеціальні заходи щодо зберігання препарату наведені вище**

Весь невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих норм.

Спосіб застосування

Кабазитаксел Аккорд вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії протягом однієї години.

Під час введення препарату рекомендується використовувати фільтр з номінальним розміром пор 0,22 мікрметра (також вказаний як 0,2 мікрметра).

Не слід використовувати для приготування та введення інфузій Кабазитаксел Аккорд ємності з ПВХ або інфузійні набори з поліуретану.

(6017636) Date: 14/06/2022, 18/06/2022

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

Самоніж 17.08

**Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
інформація для пацієнта, що планується до ввозу на територію України**

Румунія
Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

Cabazitaxel Accord (Кабазитаксел Аккорд) 20 мг/мл
Концентрат для розчину для інфузій
Кабазитаксел

Уважно і повністю прочитайте цю інструкцію, перш ніж розпочати використання цього препарату, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію. Можливо, вам доведеться перечитати її.
- Якщо у вас з'являться додаткові запитання, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медичною сестрою.
- Якщо у вас з'являться будь-які побічні реакції, зверніться до лікаря, фармацевта або до медичної сестри. Вони можуть включати будь-які можливі побічні ефекти, не згадані в цьому листку-вкладиші брошури. Див. п. 4.

Що ви знайдете в цій інструкції:

1. Що таке Кабазитаксел Аккорд і для чого він застосовується.
2. Що потрібно знати перед тим, як розпочати прийом препарату Кабазитаксел Аккорд.
3. Як приймати Кабазитаксел Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Кабазитаксел Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке Кабазитаксел Аккорд і для чого він застосовується

Назва цього лікарського препарату - Кабазитаксел Аккорд. Звичайна назва – Кабазитаксел. Він належить до групи лікарських засобів «Таксани», які використовуються для лікування раку.

Кабазитаксел Аккорд використовується у терапії дорослих пацієнтів, хворих на рак простати, яка прогресувала після чергового курсу хіміотерапії. Його дія зупиняє зростання і розмноження клітин.

Крім того, в рамках вашого лікування ви повинні кожен день приймати перорально кортикостероїдні препарати (Преднізон або Преднізолон). Зверніться до свого лікаря за додатковою інформацією щодо цього другого препарату.

2. Що потрібно знати перед тим, як розпочати прийом препарату Кабазитаксел Аккорд

Не приймайте Кабазитаксел Аккорд, якщо:

- у вас алергія (гіперчутливість) до кабазитакселу, до інших таксанів або полісорбату 80 або до будь-якого іншого компоненту цього лікарського засобу (зазначені у п. 6),
- кількість лейкоцитів у вашій крові занадто мала (кількість нейтрофілів менше або дорівнює $1500/\text{мм}^3$),
- у вас сильно порушена функція печінки,
- нещодавно ви пройшли або маєте пройти вакцинацію проти жовтої лихоманки.

Самченко

Не слід приймати Кабазитаксел Аккорд якщо ви знаходитесь у будь-якій наведеній вище ситуації. Якщо ви відчуваєте невпевненість, зверніться до свого лікаря перед тим, як приймати Кабазитаксел Аккорд.

Попередження та запобіжні заходи

Перед кожним введенням Кабазитаксел Аккорд слід зробити аналізи крові, щоб перевірити, чи є у вас достатня кількість клітин у крові, а також стан печінки та нирок, щоб розпочати лікування Кабазитаксел Аккорд.

Негайно зверніться до лікаря, якщо:

- у вас з'явилася температура. Під час лікування Кабазитаксел Аккорд кількість лейкоцитів у вашій крові може зменшитись. Ваш лікар має стежити за результатами ваших аналізів крові, а також за вашим загальним станом для виявлення можливих ознак інфекції. Він може порекомендувати інші лікарські засоби, щоб підтримати кількість клітин у вашій крові. Пацієнти з низьким вмістом клітин крові можуть захворіти на інфекції, які несуть серйозну загрозу життю. Найбільш ранньою ознакою зараження може бути висока температура, тому, якщо у вас піднялась температура, негайно зверніться до вашого лікаря;
- ви спостерігали у себе коли-небудь будь-які алергічні реакції. Під час лікування Кабазитаксел Аккорд можуть з'явитись серйозні алергічні реакції;
- у вас сильна діарея або тривала діарея, ви відчуваєте себе погано (нудота або блювання). Будь-яка з цих реакцій може викликати серйозне зневоднення. Ваш лікар може вважати за необхідне призначити вам відповідне лікування;
- ви відчуваєте оніміння, поколювання, печіння або у вас підвищена чутливість в руках або ногах;
- у вас є проблеми з кровотечею в кишечнику або зміни кольору випорожнення або біль у шлунку. Якщо у вас гостра кровотеча або сильний біль, ваш лікар повинен припинити лікування Кабазитаксел Аккорд, оскільки Кабазитаксел Аккорд може збільшити ризик кровотечі або сприяти появі перфорації у стінці кишечника;
- у вас проблеми з нирками;
- під час лікування виникли проблеми з печінкою;
- спостерігається значне збільшення або зменшення обсягу сечі щодня;
- у вашій сечі з'явилася кров.

Якщо у вас спостерігається будь-яка з вищезазначених реакцій, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може зменшити дозу Кабазитаксел Аккорд або припинити лікування.

Кабазитаксел Аккорд та інші лікарські засоби

Будь ласка, розкажіть своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі про будь-які лікарські засоби, які ви приймаєте або нещодавно приймали, у тому числі видані без рецепта. Це дуже важливо, оскільки деякі лікарські засоби можуть впливати на спосіб дії препарату Кабазитаксел Аккорд або Кабазитаксел Аккорд може впливати на дію інших препаратів, які ви приймаєте. Ці препарати можуть належати до таких:

- Кетоконазол, Рифампіцин (засоби для лікування інфекцій);
- Карбамазепін, Фенобарбітал або Фенітоїн (лікарські засоби, що застосовуються для лікування судом); рослинні препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*) (природний засіб від депресії та інших недуг);
- статини (такі як Симвастатин, Ловастатин, Аторвастатин, Розувастатин або Правастатин) (лікарські засоби для зниження рівня холестерину у вашій крові);
- Валсартан (препарат для лікування гіпертонії);
- Репаглінід (препарат для лікування діабету).

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, перш ніж пройти вакцинацію під час лікування Кабазитаксел Аккорд.

Вагітність, годування груддю або фертильність

Самсоніт. О.В.

Кабазитаксел Аккорд не слід застосовувати вагітним жінкам або жінкам дітородного віку, які не застосовують засоби контрацепції.

Кабазитаксел Аккорд не слід застосовувати під час годування груддю.

Використовуйте презерватив під час статевого акту, якщо ваша партнерка завагітніла або може завагітніти. Кабазитаксел Аккорд може бути наявний у спермі та впливати на розвиток плоду. Рекомендується не планувати вагітність під час лікування та протягом 6-ти місяців після лікування, а також звернутися за порадою щодо збереження сперми перед початком лікування, оскільки Кабазитаксел Аккорд може впливати на фертильність чоловіків.

Керування транспортними засобами або робота з механізмами

Під час лікування цим медичним препаратом ви можете відчувати втому або запаморочення. Якщо спостерігаєте у себе ці прояви, не слід сідати за кермо та потрібно уникати будь-якого користування інструментами чи обладнанням, перш ніж станете почуватися краще.

Кабазитаксел Аккорд містить етанол (етиловий спирт)

Цей лікарський засіб у кожному флаконі містить 1185 мг спирту (етанолу), що еквівалентно 395 мг/мл. Одна доза цього препарату еквівалентна 30 мл пива або 12 мл вина.

Кількість алкоголю в цьому препараті навряд чи вплине на дорослих і підлітків, а ефект на дітей навряд чи буде помітним. У дітей молодшого віку це може спричинити деякі наслідки, наприклад відчуття сонливості.

Проте, спирт у цьому препараті може змінити дію інших лікарських засобів. Поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом про будь-які лікарські засоби, які ви приймаєте.

Також перед початком прийому препарату слід повідомити свого лікаря або фармацевта якщо у вас алкогольна залежність.

3. Як приймати Кабазитаксел Аккорд

Інструкції щодо використання

Перед використанням Кабазитаксел Аккорд слід прийняти лікарські засоби від алергії, щоб зменшити ризик побічних алергічних реакцій.

- Кабазитаксел Аккорд має вводити вам ваш лікар або медсестра.
- Кабазитаксел Аккорд слід підготувати (розчинити) перед введенням. У цій брошурі міститься практична інформація для лікарів, медсестер та фармацевтів щодо підготування та введення Кабазитаксел Аккорд.
- Кабазитаксел Аккорд має вводиться у лікарні шляхом крапельного введення (інфузії) у вену (внутрішньовенне введення) протягом приблизно години.
- Також слід приймати щодня перорально кортикостероїдні препарати (Преднізон або Преднізолон), які є частиною вашого лікування.

Скільки і як часто вам буде надаватися лікування

- Звичайна доза залежить від поверхні вашого тіла. Ваш лікар розрахує площу поверхні вашого тіла в квадратних метрах (м²) і визначить дозу, яку вам мають вводити.
- Зазвичай інфузія проводиться кожні 3 тижні.

Якщо у вас є додаткові запитання щодо використання цього препарату, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри.

Романко І.В.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх пацієнтів. Лікар обговорить це з вами і пояснить потенційні ризики та переваги вашого лікування.

Негайно зверніться до лікаря, якщо ви помітили щось із таких реакцій:

- лихоманка (висока температура тіла). З'являється дуже часто (може траплятися у більш ніж 1 із 10 осіб);
- серйозна втрата рідини в організмі (зневоднення). Трапляється часто (у 1 із 10 осіб). Це може статися, якщо у вас сильна діарея або тривала діарея, або висока температура, або якщо спостерігаєте нудоту (блювання);
- сильний біль у шлунку або біль у шлунку, який не проходить. Реакції також можуть з'явитися, якщо у вас є перфорація шлунку, стравоходу, тонкого кишечника або товстого (перфорація шлунково-кишкового тракту). Це може призвести до летального наслідку.

Якщо спостерігаєте у себе будь-яку з наведених вище реакцій, негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні реакції:

Дуже часті (можуть спостерігатися у більш ніж 1 із 10 осіб):

- зменшення кількості еритроцитів (анемія) або лейкоцитів (важливі для боротьби з інфекціями);
- зменшення кількості тромбоцитів (що спричинює підвищений ризик кровотечі);
- втрата апетиту (анорексія);
- подразнення шлунка, включаючи нудоту, блювання, діарею або запор;
- біль у спині;
- наявність крові в сечі;
- відчуття втоми, слабкості або відсутності енергії.

Часті (можуть спостерігатися у 1 із 10 осіб):

- зміни смаку
- задишка
- кашель
- біль у животі
- тимчасова втрата волосся (у більшості випадків нормальний ріст волосся має відновитися)
- артралгія
- інфекції сечовивідних шляхів
- відсутність лейкоцитів, пов'язана з лихоманкою та інфекцією
- оніміння, поколювання, печіння або зниження чутливості в руках і ногах
- запаморочення
- головний біль
- зниження або підвищення артеріального тиску
- дискомфорт у шлунку, печія або відрижка
- біль у животі
- геморої (геморої)
- м'язові судоми
- біль при сечовипусканні або часте сечовипускання
- нетримання сечі
- захворювання нирок або порушення функції нирок
- виразки ротової порожнини або губи
- інфекції або ризик інфікування
- підвищення рівня цукру в крові

Самодіагностика

- безсоння
- спантеличеність
- відчуття тривоги
- ненормальне відчуття, втрата чутливості або біль у руках і ногах
- труднощі з утриманням рівноваги
- швидке або нерегулярне серцебиття
- тромб в ногах або легенях
- гіперемія шкіри
- біль у роті або горлі
- ректальна кровотеча
- почервоніння шкіри
- м'язовий дискомфорт, слабкість або біль
- набряки стоп або гомілок
- озноб
- захворювання нігтів (зміна кольору нігтів; нігті можуть відшаровуватися).

Нечасті (може спостерігатися менше ніж у 1 із 100 осіб):

- зниження рівня калію в крові
- дзвін у вухах
- почервоніння шкіри
- цистит, який може виникнути, якщо ви раніше проходили променеву терапію (цистит внаслідок радіаційного спалаху).

Із невизначеною частотою (які неможливо оцінити за наявними даними):

- неінфекційне інтерстиціальне захворювання легень (запалення легень, що викликає кашель і важке дихання).

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас спостерігаються якісь побічні реакції, зверніться до свого лікаря або фармацевта, або до медсестри. Ці реакції включають будь-які можливі побічні ефекти, не згадані в цьому листку-вкладиші брошури. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо за адресою.

Національне агентство з лікарських засобів та медичних виробів Румунії

вул. Авіатор Санетеску № 48, сектор 1

Бухарест 011478- RO

електронна адреса: adr@anm.ro

Веб-сайт: www.anm.ro

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти забезпечити додаткову інформацію відносно безпеки цього препарату.

5. Як зберігати Кабазитаксел Аккорд

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та етикетці флакона після «Exp». Термін придатності вважається до останнього дня відповідного місяця.

Цей медичний препарат не потребує особливих температурних режимів для зберігання. Зберігати його слід в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Після відкриття

Кожна пляшка є одноразовою і після її відкриття вміст повинен використовуватися негайно. Якщо не використати його одразу після відкриття, відповідальність за термін зберігання та умови використання повністю покладаються на користувача.

Романа 279

Після остаточного розведення у інфузійному мішку/флаконі.

Період хімічної та фізичної стабільності розчину для інфузій під час використання був підтверджений протягом 8 годин при кімнатній температурі (від 15°C до 30°C), включаючи час внутрішньовенної інфузії протягом однієї години та 48 годин у холодильних умовах, включаючи час внутрішньовенної інфузії – одну годину.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій слід застосовувати негайно. Якщо його не використати негайно, за періоди зберігання та умови використання несе відповідальність користувач, і зазвичай строк зберігання не повинен перевищувати 24 годин при 2°C - 8°C, якщо розведення не відбувається в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

Утилізація

Усі невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих норм. Ці заходи допомагають захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація.

Що містить Кабазитаксел Аккорд

Діюча речовина – кабазитаксел. 1 мл концентрату містить 20 мг кабазитакселу. Кожен флакон об'ємом 3 мл містить 60 мг кабазитакселу.

Інші складові препарату – полісорбат 80, кислота лимонна та етанол безводний (див. п.2, «Кабазитаксел Аккорд містить етанол (етиловий спирт)»).

Як виглядає Кабазитаксел Аккорд та вміст упаковки

Кабазитаксел Аккорд – це концентрат для розчину для інфузій (стерильний концентрат).

Концентрат представлений у вигляді від безбарвного до блідо-жовтого або жовто-коричневого розчину.

Він випускається у флаконі із прозорого скла на 6 мл для одноразового використання, з витяжним об'ємом 3 мл концентрату.

Розмір упаковки:

Кожна коробка містить один флакон для одноразового використання.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх,

08039 Барселона,

Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.,

Вул. Лутомерска, 50, Паб'яніце, 95-200 Польща

Текст цього листка-вкладиша останній раз переглянуто 05/2022.

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей медичний препарат доступна на

веб-сайті Європейського Агентства з Лікарських засобів

<http://www.ema.europa.eu>

Використано

Наступна інформація призначена лише для медичного персоналу

ПРАКТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ І ПРОФЕСІОНАЛІВ В ОБЛАСТІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЯКА СТОСУЄТЬСЯ ПІДГОТОВКИ, ЗАСТОСУВАННЯ І ПОВЕДІННЯ З КАБАЗИТАКСЕЛ АККОРД 20 мг/мл КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

Ця інформація доповнює пункти 3 та 5 для користувачів.

Важливо попередньо прочитати увесь зміст цієї інструкції перед приготуванням розчину для інфузій.

Фармацевтична несумісність

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, що використовуються для його розведення.

Термін придатності та особливі заходи щодо зберігання

Для упаковки Кабазитаксел Аккорд 20 мг/мл концентрату для розчину для інфузій.

Цей препарат не потребує особливих температурних режимів для зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Після відкриття

Кожен флакон є одноразовим і повинен бути використаний одразу після відкриття. Якщо не використати одразу, відповідальність за періоди зберігання та умови використання покладається на користувача.

Після остаточного розведення у інфузійному мішку/флаконі.

Період хімічної та фізичної стабільності розчину для інфузій під час використання був підтверджений протягом 8 годин при кімнатній температурі (від 15°C до 30°C), включаючи час внутрішньовенної інфузії протягом однієї години та 48 годин у холодильних умовах, включаючи час внутрішньовенної інфузії – одну годину.

З мікробіологічної точки зору інфузійний розчин слід застосовувати негайно. Якщо його не використати негайно, за періоди зберігання та умови використання несе відповідальність користувач, і строк зберігання зазвичай не повинен перевищувати 24 годин при 2°C - 8°C, якщо розведення не відбувається в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

Запобіжні заходи щодо підготовки та прийому

Як і з іншими протипухлинними засобами, застосування Кабазитаксел Аккорд та його підготовку слід проводити з обережністю, враховуючи також використання деяких ізолюючих пристроїв, засобів індивідуального захисту (наприклад, рукавичок) та процедури підготовки.

Якщо Кабазитаксел Аккорд, на будь-якому етапі застосування потрапляє на шкіру, рекомендується негайно промити великою кількістю води з милом. При потрапленні на слизові оболонки рекомендується негайно промити великою кількістю води.

Кабазитаксел Аккорд повинен готувати та застосовувати лише персонал, навчений роботі з цитотоксичними препаратами. Вагітні жінки, які входять до складу медичного персоналу, не повинні допускатись до його застосування.

Етапи підготовки

НЕ використовуйте цей препарат разом з іншими лікарськими засобами, що містять кабазитаксел в іншій концентрації. Кабазитаксел Аккорд містить 20 мг/мл кабазитакселу (витяжний об'єм не менше 3 мл).

Кожен флакон одноразовий і повинен бути використаний негайно.

Будь-який невикористаний розчин має бути утилізований.

Для введення призначеної дози може знадобитися кілька флаконів Кабазитаксел Аккорд.

Сакетто 7.1.08

Процес розведення препарату для інфузії потрібно проводити в асептичних умовах.

Приготування розчину для інфузій

Крок 2: Друге (остаточне) розведення для інфузій

Крок 1

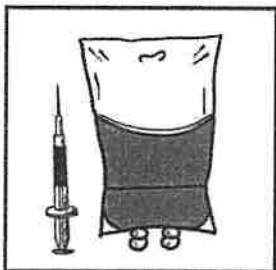
Асептично виймайте необхідний об'єм Кабазитаксел Аккорд (що містить 20 мг/мл кабазитакселу) градуйованим шприцом з голкою. Наприклад, для однієї дози 45 мг кабазитакселу необхідно 2,25 мл Кабазитаксел Аккорд.



Концентрат 20 мг/мл

Крок 2

Введіть препарат в інфузійний контейнер, не з ПВХ, що містить або 5% розчин глюкози або інфузійний розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%). Концентрація інфузійного розчину повинна бути між 0,10 мг/мл і 0,26 мг/мл.



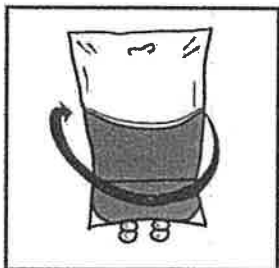
Необхідна
кількість
концентрату

5% розчин глюкози
або або інфузійний
розчин натрію
хлориду 9 мг / мл
(0,9%)

Крок 3

Вийміть шприц і перемішайте вміст пакета або інфузійного флакона вручну, обертальними рухами.

Інфузійний препарат представлений у вигляді прозорого безбарвного розчину.



Самченко Т.Т.

**Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
інформація для пацієнта, що планується до ввозу на територію України**

Чехія
Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

**Sabazitaxel Accord (Кабазитаксел Аккорд) 20 мг/мл
Концентрат для розчину для інфузій**
Кабазитаксел

Уважно і повністю прочитайте цю інструкцію, перш ніж розпочати використання цього препарату, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію. Можливо, вам доведеться перечитати її.
- Якщо у вас з'являться додаткові запитання, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медичною сестрою.
- Якщо у вас з'являться будь-які побічні реакції, зверніться до лікаря, фармацевта або до медичної сестри. Вони можуть включати будь-які можливі побічні ефекти, не згадані в цьому листку-вкладиші брошури. Див. п. 4.

Що ви знайдете в цій інструкції:

1. Що таке Кабазитаксел Аккорд і для чого він застосовується.
2. Що потрібно знати перед тим, як розпочати прийом препарату Кабазитаксел Аккорд.
3. Як приймати Кабазитаксел Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Кабазитаксел Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке Кабазитаксел Аккорд і для чого він застосовується

Назва цього лікарського препарату - Кабазитаксел Аккорд. Звичайна назва – Кабазитаксел. Він належить до групи лікарських засобів «Таксани», які використовуються для лікування раку.

Кабазитаксел Аккорд використовується у терапії дорослих пацієнтів, хворих на рак простати, яка прогресувала після чергового курсу хіміотерапії. Його дія зупиняє зростання і розмноження клітин.

Крім того, в рамках вашого лікування ви повинні кожен день приймати перорально кортикостероїдні препарати (Преднізон або Преднізолон). Зверніться до свого лікаря за додатковою інформацією щодо цього другого препарату.

2. Що потрібно знати перед тим, як розпочати прийом препарату Кабазитаксел Аккорд

Не приймайте Кабазитаксел Аккорд, якщо:

- у вас алергія (гіперчутливість) до кабазитакселу, до інших таксанів або полісорбату 80 або до будь-якого іншого компоненту цього лікарського засобу (зазначені у п. 6),
- кількість лейкоцитів у вашій крові занадто мала (кількість нейтрофілів менше або дорівнює $1500/\text{мм}^3$),
- у вас сильно порушена функція печінки,
- нещодавно ви пройшли або маєте пройти вакцинацію проти жовтої лихоманки.

Не слід приймати Кабазитаксел Аккорд якщо ви знаходитесь у будь-якій наведеній вище ситуації. Якщо ви відчуваєте невпевненість, зверніться до свого лікаря перед тим, як приймати Кабазитаксел Аккорд.

Самсонів І. Ф.

Попередження та запобіжні заходи

Перед кожним введенням Кабазитаксел Аккорд слід зробити аналізи крові, щоб перевірити, чи є у вас достатня кількість клітин у крові, а також стан печінки та нирок, щоб розпочати лікування Кабазитаксел Аккорд.

Негайно зверніться до лікаря, якщо:

- у вас з'явилася температура. Під час лікування Кабазитаксел Аккорд кількість лейкоцитів у вашій крові може зменшитись. Ваш лікар має стежити за результатами ваших аналізів крові, а також за вашим загальним станом для виявлення можливих ознак інфекції. Він може порекомендувати інші лікарські засоби, щоб підтримати кількість клітин у вашій крові. Пацієнти з низьким вмістом клітин крові можуть захворіти на інфекції, які несуть серйозну загрозу життю. Найбільш ранньою ознакою зараження може бути висока температура, тому, якщо у вас піднялась температура, негайно зверніться до вашого лікаря;
- ви спостерігали у себе коли-небудь будь-які алергічні реакції. Під час лікування Кабазитаксел Аккорд можуть з'явитись серйозні алергічні реакції;
- у вас сильна діарея або тривала діарея, ви відчуваєте себе погано (нудота або блювання). Будь-яка з цих реакцій може викликати серйозне зневоднення. Ваш лікар може вважати за необхідне призначити вам відповідне лікування;
- ви відчуваєте оніміння, поколювання, печіння або у вас підвищена чутливість в руках або ногах;
- у вас є проблеми з кровотечею в кишечнику або зміни кольору випорожнення або біль у шлунку. Якщо у вас гостра кровотеча або сильний біль, ваш лікар повинен припинити лікування Кабазитаксел Аккорд, оскільки Кабазитаксел Аккорд може збільшити ризик кровотечі або сприяти появі перфорації у стінці кишечника;
- у вас проблеми з нирками;
- під час лікування виникли проблеми з печінкою;
- спостерігається значне збільшення або зменшення обсягу сечі щодня;
- у вашій сечі з'явилася кров.

Якщо у вас спостерігається будь-яка з вищезазначених реакцій, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може зменшити дозу Кабазитаксел Аккорд або припинити лікування.

Кабазитаксел Аккорд та інші лікарські засоби

Будь ласка, розкажіть своєму лікарю, фармацевту або медичній сестрі про будь-які лікарські засоби, які ви приймаєте або нещодавно приймали, у тому числі видані без рецепта. Це дуже важливо, оскільки деякі лікарські засоби можуть впливати на спосіб дії препарату Кабазитаксел Аккорд або Кабазитаксел Аккорд може впливати на дію інших препаратів, які ви приймаєте. Ці препарати можуть належати до таких:

- Кетоконазол, Рифампіцин (засоби для лікування інфекцій);
- Карбамазепін, Фенобарбітал або Фенітоїн (лікарські засоби, що застосовуються для лікування судом); рослинні препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*) (природний засіб від депресії та інших недуг);
- статини (такі як Симвастатин, Ловастатин, Аторвастатин, Розувастатин або Правастатин) (лікарські засоби для зниження рівня холестерину у вашій крові);
- Валсартан (препарат для лікування гіпертонії);
- Репаглілід (препарат для лікування діабету).

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, перш ніж пройти вакцинацію під час лікування Кабазитаксел Аккорд.

Вагітність, годування груддю або фертильність

Кабазитаксел Аккорд не слід застосовувати вагітним жінкам або жінкам дітородного віку, які не застосовують засоби контрацепції.

Самсонюк О.Ф.

Кабазитаксел Аккорд не слід застосовувати під час годування груддю.

Використовуйте презерватив під час статевого акту, якщо ваша партнерка завагітніла або може завагітніти. Кабазитаксел Аккорд може бути наявний у спермі та впливати на розвиток плоду. Рекомендується не планувати вагітність під час лікування та протягом 6-ти місяців після лікування, а також звернутися за порадою щодо збереження сперми перед початком лікування, оскільки Кабазитаксел Аккорд може впливати на фертильність чоловіків.

Керування транспортними засобами або робота з механізмами

Під час лікування цим медичним препаратом ви можете відчувати втому або запаморочення. Якщо спостерігаєте у себе ці прояви, не слід сідати за кермо та потрібно уникати будь-якого користування інструментами чи обладнанням, перш ніж станете почуватися краще.

Кабазитаксел Аккорд містить етанол (етиловий спирт)

Цей лікарський засіб у кожному флаконі містить 1185 мг спирту (етанолу), що еквівалентно 395 мг/мл. Одна доза цього препарату еквівалентна 30 мл пива або 12 мл вина.

Кількість алкоголю в цьому препараті навряд чи вплине на дорослих і підлітків, а ефект на дітей навряд чи буде помітним. У дітей молодшого віку це може спричинити деякі наслідки, наприклад відчуття сонливості.

Проте, спирт у цьому препараті може змінити дію інших лікарських засобів. Поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом про будь-які лікарські засоби, які ви приймаєте.

Також перед початком прийому препарату слід повідомити свого лікаря або фармацевта якщо у вас алкогольна залежність.

3. Як приймати Кабазитаксел Аккорд

Інструкції щодо використання

Перед використанням Кабазитаксел Аккорд слід прийняти лікарські засоби від алергії, щоб зменшити ризик побічних алергічних реакцій.

- Кабазитаксел Аккорд має вводити вам ваш лікар або медсестра.
- Кабазитаксел Аккорд слід підготувати (розчинити) перед введенням. У цій брошурі міститься практична інформація для лікарів, медсестер та фармацевтів щодо підготування та введення Кабазитаксел Аккорд.
- Кабазитаксел Аккорд має вводиться у лікарні шляхом крапельного введення (інфузії) у вену (внутрішньовенне введення) протягом приблизно години.
- Також слід приймати щодня перорально кортикостероїдні препарати (Преднізон або Преднізолон), які є частиною вашого лікування.

Скільки і як часто вам буде надаватися лікування

- Звичайна доза залежить від поверхні вашого тіла. Ваш лікар розрахує площу поверхні вашого тіла в квадратних метрах (м²) і визначить дозу, яку вам мають вводити.
- Зазвичай інфузія проводиться кожні 3 тижні.

Якщо у вас є додаткові запитання щодо використання цього препарату, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медичної сестри.

4. Можливі побічні реакції

Ганімо І.І.Ф.

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх пацієнтів. Лікар обговорить це з вами і пояснить потенційні ризики та переваги вашого лікування.

Негайно зверніться до лікаря, якщо ви помітили щось із таких реакцій:

- лихоманка (висока температура тіла). З'являється дуже часто (може траплятися у більш ніж 1 із 10 осіб);
- серйозна втрата рідини в організмі (зневоднення). Трапляється часто (у 1 із 10 осіб). Це може статися, якщо у вас сильна діарея або тривала діарея, або висока температура, або якщо спостерігаєте нудоту (блювання);
- сильний біль у шлунку або біль у шлунку, який не проходить. Реакції також можуть з'явитися, якщо у вас є перфорація шлунку, стравоходу, тонкого кишечника або товстого (перфорація шлунково-кишкового тракту). Це може призвести до летального наслідку.

Якщо спостерігаєте у себе будь-яку з наведених вище реакцій, негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні реакції:

Дуже часті (можуть спостерігатися у більш ніж 1 із 10 осіб):

- зменшення кількості еритроцитів (анемія) або лейкоцитів (важливі для боротьби з інфекціями);
- зменшення кількості тромбоцитів (що спричинює підвищений ризик кровотечі);
- втрата апетиту (анорексія);
- подразнення шлунка, включаючи нудоту, блювання, діарею або запор;
- біль у спині;
- наявність крові в сечі;
- відчуття втоми, слабкості або відсутності енергії.

Часті (можуть спостерігатися у 1 із 10 осіб):

- зміни смаку
- задишка
- кашель
- біль у животі
- тимчасова втрата волосся (у більшості випадків нормальний ріст волосся має відновитися)
- артралгія
- інфекції сечовивідних шляхів
- відсутність лейкоцитів, пов'язана з лихоманкою та інфекцією
- оніміння, поколювання, печіння або зниження чутливості в руках і ногах
- запаморочення
- головний біль
- зниження або підвищення артеріального тиску
- дискомфорт у шлунку, печія або відрижка
- біль у животі
- геморої (геморої)
- м'язові судоми
- біль при сечовипусканні або часте сечовипускання
- нетримання сечі
- захворювання нирок або порушення функції нирок
- виразки ротової порожнини або губи
- інфекції або ризик інфікування
- підвищення рівня цукру в крові
- безсоння
- спантеличеність
- відчуття тривоги

Сатенко І. Ф.

- ненормальне відчуття, втрата чутливості або біль у руках і ногах
- труднощі з утриманням рівноваги
- швидке або нерегулярне серцебиття
- тромб в ногах або легенях
- гіперемія шкіри
- біль у роті або горлі
- ректальна кровотеча
- почервоніння шкіри
- м'язовий дискомфорт, слабкість або біль
- набряки стоп або гомілок
- озноб
- захворювання нігтів (зміна кольору нігтів; нігті можуть відшаровуватися).

Нечасті (може спостерігатися менше ніж у 1 із 100 осіб):

- зниження рівня калію в крові
- дзвін у вухах
- почервоніння шкіри
- цистит, який може виникнути, якщо ви раніше проходили променеви терапію (цистит внаслідок радіаційного спалаху).

Із невизначеною частотою (які неможливо оцінити за наявними даними):

- неінфекційне інтерстиціальне захворювання легень (запалення легень, що викликає кашель і важке дихання).

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас спостерігаються якісь побічні реакції, зверніться до свого лікаря або фармацевта, або до медсестри. Ці реакції включають будь-які можливі побічні ефекти, не згадані в цьому листку-вкладиші брошури. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо за адресою.

Державний інститут контролю за наркотиками

Сробарова 48 100 41 Прага 10

Веб-сайт: www.sukl.cz/nahlasit-nezadousi-ucinek

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти забезпечити додаткову інформацію відносно безпеки цього препарату.

5. Як зберігати Кабазитаксел Аккорд

Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та етикетці флакона після «Exp». Термін придатності вважається до останнього дня відповідного місяця.

Цей медичний препарат не потребує особливих температурних режимів для зберігання. Зберігати його слід в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Після відкриття

Кожна пляшка є одноразовою і після її відкриття вміст повинен використовуватися негайно. Якщо не використати його одразу після відкриття, відповідальність за термін зберігання та умови використання повністю покладаються на користувача.

Після остаточного розведення у інфузійному мішку/флаконі.

Період хімічної та фізичної стабільності розчину для інфузій під час використання був підтверджений протягом 8 годин при кімнатній температурі (від 15°C до 30°C), включаючи час внутрішньовенної інфузії протягом однієї години та 48 годин у холодильних умовах, включаючи час внутрішньовенної інфузії – одну годину.

Самсонюк О.А.

З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій слід застосовувати негайно. Якщо його не використати негайно, за періоди зберігання та умови використання несе відповідальність користувач, і зазвичай строк зберігання не повинен перевищувати 24 годин при 2°C - 8°C, якщо розведення не відбувається в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

Утилізація

Усі невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих норм. Ці заходи допомагають захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація.

Що містить Кабазитаксел Аккорд

Діюча речовина – кабазитаксел. 1 мл концентрату містить 20 мг кабазитакселу. Кожен флакон об'ємом 3 мл містить 60 мг кабазитакселу.

Інші складові препарату – полісорбат 80, кислота лимонна та етанол безводний (див. п.2, «Кабазитаксел Аккорд містить етанол (етиловий спирт)»).

Як виглядає Кабазитаксел Аккорд та вміст упаковки

Кабазитаксел Аккорд – це концентрат для розчину для інфузій (стерильний концентрат).

Концентрат представлений у вигляді від безбарвного до блідо-жовтого або жовто-коричневого розчину.

Він випускається у флаконі із прозорого скла на 6 мл для одноразового використання, з витяжним об'ємом 3 мл концентрату.

Розмір упаковки:

Кожна коробка містить один флакон для одноразового використання.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх,

08039 Барселона,

Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.,

Вул. Лутомерска, 50, Паб'яніце, 95-200 Польща

Текст цього листка-вкладиша останній раз переглянуто 05/2022.

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей медичний препарат доступна на

веб-сайті Європейського Агентства з Лікарських засобів

<http://www.ema.europa.eu>

Рансено і.т. ФР

Наступна інформація призначена лише для медичного персоналу

ПРАКТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ І ПРОФЕСІОНАЛІВ В ОБЛАСТІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЯКА СТОСУЄТЬСЯ ПІДГОТОВКИ, ЗАСТОСУВАННЯ І ПОВОДЖЕННЯ З КАБАЗИТАКСЕЛ АККОРД 20 мг/мл КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

Ця інформація доповнює пункти 3 та 5 для користувачів.

Важливо попередньо прочитати увесь зміст цієї інструкції перед приготуванням розчину для інфузій.

Фармацевтична несумісність

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, що використовуються для його розведення.

Термін придатності та особливі заходи щодо зберігання

Для упаковки Кабазитаксел Аккорд 20 мг/мл концентрату для розчину для інфузій.

Цей препарат не потребує особливих температурних режимів для зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Після відкриття

Кожен флакон є одноразовим і повинен бути використаний одразу після відкриття. Якщо не використати одразу, відповідальність за періоди зберігання та умови використання покладається на користувача.

Після остаточного розведення у інфузійному мішку/флаконі.

Період хімічної та фізичної стабільності розчину для інфузій під час використання був підтверджений протягом 8 годин при кімнатній температурі (від 15°C до 30°C), включаючи час внутрішньовенної інфузії протягом однієї години та 48 годин у холодильних умовах, включаючи час внутрішньовенної інфузії – одну годину.

З мікробіологічної точки зору інфузійний розчин слід застосовувати негайно. Якщо його не використати негайно, за періоди зберігання та умови використання несе відповідальність користувач, і строк зберігання зазвичай не повинен перевищувати 24 годин при 2°C - 8°C, якщо розведення не відбувається в контрольованих та перевічених асептичних умовах.

Запобіжні заходи щодо підготовки та прийому

Як і з іншими протипухлинними засобами, застосування Кабазитаксел Аккорд та його підготовку слід проводити з обережністю, враховуючи також використання деяких ізолюючих пристроїв, засобів індивідуального захисту (наприклад, рукавичок) та процедури підготовки.

Якщо Кабазитаксел Аккорд, на будь-якому етапі застосування потрапляє на шкіру, рекомендується негайно промити великою кількістю води з милом. При потрапленні на слизові оболонки рекомендується негайно промити великою кількістю води.

Кабазитаксел Аккорд повинен готувати та застосовувати лише персонал, навчений роботі з цитотоксичними препаратами. Вагітні жінки, які входять до складу медичного персоналу, не повинні допускатись до його застосування.

Етапи підготовки

НЕ використовуйте цей препарат разом з іншими лікарськими засобами, що містять кабазитаксел в іншій концентрації. Кабазитаксел Аккорд містить 20 мг/мл кабазитакселу (витяжний об'єм не менше 3 мл).

Кожен флакон одноразовий і повинен бути використаний негайно.

Будь-який невикористаний розчин має бути утилізований.

Для введення призначеної дози може знадобитися кілька флаконів Кабазитаксел Аккорд.

Романко І.В.

Процес розведення препарату для інфузії потрібно проводити в асептичних умовах.

Приготування розчину для інфузій

Крок 2: Друге (остаточне) розведення для інфузій

Крок 1

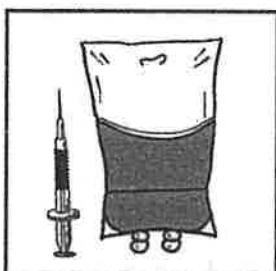
Асептично виймайте необхідний об'єм Кабазитаксел Аккорд (що містить 20 мг/мл кабазитакселу) градуйованим шприцом з голкою. Наприклад, для однієї дози 45 мг кабазитакселу необхідно 2,25 мл Кабазитаксел Аккорд.



Концентрат 20 мг/мл

Крок 2

Введіть препарат в інфузійний контейнер, не з ПВХ, що містить або 5% розчин глюкози або інфузійний розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%). Концентрація інфузійного розчину повинна бути між 0,10 мг/мл і 0,26 мг/мл.



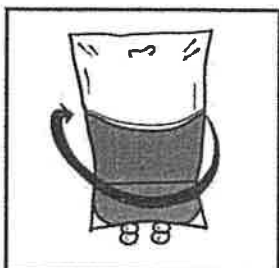
Необхідна
кількість
концентрату

5% розчин глюкози
або або інфузійний
розчин натрію
хлориду 9 мг / мл
(0,9%)

Крок 3

Вийміть шприц і перемішайте вміст пакета або інфузійного флакона вручну, обертальними рухами.

Інфузійний препарат представлений у вигляді прозорого безбарвного розчину.



Світлана І. П.

Крок 4

Як і всі інші парентеральні лікарські засоби, отриманий інфузійний розчин перед введенням слід перевірити візуально.

Оскільки інфузійний розчин перенасичений, він може з часом кристалізуватися. У цьому разі розчин не слід використовувати і його слід утилізувати.



Інфузійний розчин слід використовувати негайно. Інформація про **термін зберігання та спеціальні заходи щодо зберігання препарату наведені вище**

Весь невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих норм.

Спосіб застосування

Кабазитаксел Аккорд вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії протягом однієї години.

Під час введення препарату рекомендується використовувати фільтр з номінальним розміром пор 0,22 мікрметра (також вказаний як 0,2 мікрметра).

Не слід використовувати для приготування та введення інфузій Кабазитаксел Аккорд ємності з ПВХ або інфузійні набори з поліуретану.

(6017636) Date: 14/06/2022, 18/06/2022

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

Ангеліна Ф.

ДОДАТОК І
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЙМЕНУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Кабазитаксел Аккорд 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен мілілітр концентрату містить 20 мг кабазитакселу.

Кожен флакон (3 мл) концентрату містить 60 мг кабазитакселу.

Допоміжна речовина із відомою дією:

Готовий засіб містить 395 мг/мл безводного етанолу, тобто, кожен флакон (3 мл) містить 1,185 мг безводного етанолу.

Повний список допоміжних речовин наведено у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Концентрат для приготування інфузійного розчину (стерильний концентрат).

Концентрат прозорий, має забарвлення від безбарвного до світло-жовтого або коричнево-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання

Препарат Кабазитаксел Аккорд у комбінації із преднізоном або преднізолоном призначається для лікування дорослих пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, що попередньо отримували терапію згідно з режимом лікування доцетакселом (див. розділ 5.1).

4.2 Режим дозування та спосіб застосування

Застосування кабазитакселу можливе лише у відділеннях, що спеціалізуються на введенні цитотоксичних речовин, та його слід вводити лише під наглядом лікаря, який має досвід у використанні протипухлинної хіміотерапії. Необхідно забезпечити наявність засобів та обладнання для лікування тяжких реакцій гіперчутливості, таких як артеріальна гіпотонія та бронхоспазм (див. розділ 4.4).

Премедикація

Рекомендований режим премедикації слід виконувати щонайменше за 30 хвилин до кожного введення кабазитакселу, з використанням наступних внутрішньовенних лікарських засобів для зменшення ризику та ступеня тяжкості гіперчутливості:

- антигістамінні препарати (дексхлорфенірамін 5 мг або дифенгідрамін 25 мг, або еквівалент),
- кортикостероїди (дексаметазон 8 мг або еквівалент), та
- блокатор H₂-гістамінових рецепторів (ранітидин або еквівалент) (див. розділ 4.4).

Рекомендується профілактичний прийом протиблювотних засобів, які за необхідності можна вводити перорально або внутрішньовенно.

Протягом усього періоду лікування необхідно забезпечувати належний рівень гідратації пацієнтів для запобігання ускладнень, таких як ниркова недостатність.

Режим дозування

Рекомендована доза кабазитакселу становить 25 мг/м², що вводиться у вигляді односторонньої внутрішньовенної інфузії кожні 1 раз на 3 тижні в комбінації з пероральним преднізоном або преднізолоном по 10 мг щоденно впродовж усього періоду лікування.

Коригування дози

Дозування слід змінити, якщо у пацієнтів спостерігаються наступні побічні реакції (ступені тяжкості вказані згідно із Загальними термінологічними критеріями оцінки небажаних явищ [СТСАЕ 4.0]):

Таблиця 1 – Рекомендовані зміни дози у випадку розвитку побічних реакцій у пацієнтів, що отримують лікування кабазитакселом.

Побічні реакції	Коригування дози
Тривала нейтропенія ≥ 3 ступеня (довше 1 тижня), незважаючи на відповідне лікування, яке включає застосування гранулоцитоклоні-стимулюючого фактора (G-CSF)	Відкласти лікування, поки кількість нейтрофілів не становитиме $>1,500$ клітин/ мм^3 , після чого зменшити дозу кабазитакселу з $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$.
Фебрильна нейтропенія чи нейтропенічна інфекція.	Відкласти лікування до покращення або одужання та поки кількість нейтрофілів не становитиме $>1,500$ клітин/ мм^3 , після чого зменшити дозу кабазитакселу з $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$.
Діарея ≥ 3 ступеня або стійка діарея, незважаючи на відповідне лікування, в тому числі, корекцію водного та електролітного балансу	Відкласти лікування до покращення або одужання, після чого зменшити дозу препарату кабазитакселу з $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$.
Периферійна нейропатія ≥ 2 ступеня	Відкласти лікування до покращення, після чого зменшити дозу кабазитакселу з $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Зменшити дозу до $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ або припинити лікування кабазитакселом, якщо у пацієнтів продовжують спостерігатися будь-які з визначених реакцій при дозі $20 \text{ мг}/\text{м}^2$. Дані щодо пацієнтів, які отримували дозу нижче $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ дози, обмежені.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Слід уникати одночасного призначення кабазитакселу з потужними індукторами або потужними інгібіторами CYP3A. Однак, якщо пацієнти потребують одночасного застосування потужного інгібітору CYP3A, необхідно розглянути можливість застосування дози кабазитакселу, зниженої на 25 % (див. розділи 4.4 та 4.5).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки

Кабазитаксел виводиться з організму переважно за рахунок метаболізму у печінці. Для пацієнтів із легким ступенем тяжкості порушення функції печінки (загальний вміст білірубину від >1 до $\leq 1,5$ x верхня межа норми (ВМН)) або рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) $>1,5$ x ВМН необхідно застосовувати знижену дозу кабазитакселу – $20 \text{ мг}/\text{м}^2$. Застосування кабазитакселу у пацієнтів з легким ступенем тяжкості порушення функції печінки вимагає обережності та ретельного контролю показників безпеки.

Препарат Кабазитаксел Аккорд протипоказаний пацієнтам з помірним та тяжким порушенням функції печінки (загальний вміст білірубину $> 1,5$ x ВМН) (див. розділи 4.3, 4.4 та 5.2).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Кабазитаксел мінімально виводиться через нирки. Пацієнтам з порушенням функції нирок, що не потребують гемодіалізу, не потрібно коригувати дозу. Пацієнти з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну ($\text{CLCR} < 15 \text{ мл}/\text{хв}/1.73 \text{ м}^2$), з огляду на їх стан та обмежений обсяг наявних даних, повинні отримувати лікування з обережністю та з ретельним медичним наглядом впродовж періоду такого лікування (див. розділи 4.4 та 5.2).

Літні пацієнти

Відсутні рекомендації щодо спеціального коригування дози кабазитакселу для застосування у пацієнтів літнього віку (див. також розділи 4.4, 4.8 та 5.2).

Діти та підлітки

Відсутні відповідні дані щодо застосування кабазитакселу у дітей.

Безпечність та ефективність застосування кабазитакселу у дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені (див. розділ 5.1).

Спосіб застосування

Препарат Кабазитакселл Аккорд вводиться внутрішньовенно.

Інструкції з приготування препарату та його введення викладені в розділі 6.6.

Для введення препарату забороняється використовувати інфузійні контейнери, виготовлені з ПВХ, та інфузійні системи, виготовлені з поліуретану.

Не слід змішувати кабазитаксел з будь-якими іншими лікарськими засобами, окрім тих, що зазначені в розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

- Реакції гіперчутливості до кабазитакселу, до інших таксанів, або полісорбату 80, або будь-якої з допоміжних речовин, наведених у розділі 6.1.
- Кількість нейтрофілів менше $1,500/\text{мм}^3$.
- Помірна та тяжка печінкова недостатність (загальний вміст білірубину $>1,5 \times \text{ВМН}$).
- Супутнє щеплення вакциною проти жовтої лихоманки (див. розділ 4.5).

4.4 Спеціальні попередження та запобіжні заходи щодо використанняРеакції гіперчутливості.

Усім пацієнтам перед початком інфузії кабазитакселу слід проводити премедикацію (див. розділ 4.2). Під час першої та другої інфузії за пацієнтами потрібно ретельно спостерігати з метою виявлення реакцій гіперчутливості. Реакції гіперчутливості можуть з'явитися протягом декількох хвилин після початку інфузії кабазитакселу, тому засоби та обладнання для лікування артеріальної гіпотонії та бронхоспазму повинні бути наготові. Можливі тяжкі реакції гіперчутливості, які включають генералізоване висипання/еритему, артеріальну гіпотонію та бронхоспазм. Тяжкі реакції гіперчутливості потребують негайного припинення введення кабазитакселу та початку відповідної терапії. Пацієнтам, які мають тяжкі реакції гіперчутливості, необхідно припинити лікування кабазитакселом (див. розділ 4.3).

Пригнічення кісткового мозку.

Пригнічення кісткового мозку, що проявляється у вигляді нейтропенії, анемії, тромбоцитопенії або панцитопенії, може виникнути під час застосування цього лікарського засобу (див. «Ризик виникнення нейтропенії» та «Анемія» у розділі 4.4 нижче).

Ризик виникнення нейтропенії

Пацієнтам, які отримують кабазитаксел, можна з профілактичною метою приймати Г-КСФ відповідно до рекомендацій Американського товариства клінічної онкології (ASCO) та/або чинних рекомендацій лікувальної установи, щоб зменшити ризик виникнення (фебрильної нейтропенії, тривалої нейтропенії або нейтропенічної інфекції) або подолати нейтропенічні ускладнення.

Доцільно розглянути можливість первинної профілактики Г-КСФ для пацієнтів з клінічними характеристиками, які зумовлюють належність цих пацієнтів до групи високого ризику (вік від 65 років, поганий загальний стан, попередні епізоди фебрильної нейтропенії, наявність обширних ділянок опромінення в минулому, поганий аліментарний статус чи інші серйозні супутні захворювання) і їхню підвищену схильність до виникнення ускладнень внаслідок пролонгованої нейтропенії. Доведено, що використання Г-КСФ зменшує частоту та тяжкість нейтропенії.

Нейтропенія – найчастіша побічна реакція на прийом кабазитакселу (див. розділ 4.8). Обов'язковим є щотижневий контроль розгорнутого аналізу крові протягом першого циклу та перед кожним циклом терапії, у разі потреби дозу можна відкоригувати.

Необхідно знизити дозу у разі фебрильної нейтропенії або тривалої нейтропенії, які спостерігаються, незважаючи на відповідне лікування (див. розділ 4.2).

Поновлення лікування слід розглядати тільки у разі повернення кількості нейтрофілів до рівня $\geq 1500/\text{мм}^3$ (див. розділ 4.3).

Шлунково-кишкові розлади

Такі симптоми як болі у животі та болісність живота при пальпації, підвищення температури тіла, стійкий запор, діарея як на тлі нейтропенії, так і без неї, можуть бути ранніми проявами серйозних реакцій шлунково-кишкової токсичності, тому їх слід своєчасно виявляти та лікувати. Може виникнути необхідність тимчасово відкласти лікування кабазитакселом або відмінити його.

Ризик виникнення нудоти, блювання, діареї та дегідратації

Якщо у пацієнтів після введення кабазитакселу розвивається діарея, можна застосувати звичайні протидіарейні засоби. Слід також вжити відповідних заходів з метою регідратації пацієнтів. Діарея може виникати частіше у пацієнтів, які раніше отримували опромінення абдомінально-тазової ділянки. Зневоднення частіше спостерігається у пацієнтів старше 65 років. Слід вжити належних заходів для регідратації пацієнтів, а також для моніторингу та коригування рівнів електролітів у сироватці, зокрема калію. При діареї ≥ 3 ступеня може бути необхідним відкласти лікування або зменшити дозу (див. розділ 4.2). Якщо у пацієнтів з'являється нудота або блювання, можна застосувати зазвичай вживані протиблювотні засоби.

Ризик виникнення серйозних шлунково-кишкових реакцій

У пацієнтів, які отримували лікування кабазитакселом, реєструвалися випадки кровотеч та перфорацій шлунково-кишкового тракту (ШКТ), кишкової непрохідності, коліту, в тому числі з летальними наслідками (див. розділ 4.8). Рекомендовано дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів, у яких спостерігається найвищий ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень: пацієнтів з нейтропенією, пацієнтів літнього віку, при супутньому застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), антиагрегантів або антикоагулянтів, а також пацієнтів з променевою терапією органів малого таза в анамнезі або раніше перенесеними шлунково-кишковими ураженнями, наприклад, виразками або кровотечами ШКТ.

Периферійна нейропатія

У пацієнтів, які приймали кабазитаксел, спостерігалися випадки периферійної нейропатії – периферійної сенсорної нейропатії (наприклад парестезії, дизестезії) та периферичної моторної нейропатії. Якщо у пацієнтів, які приймають кабазитаксел, виникають такі симптоми нейропатії як біль, відчуття печіння, поколювання, оніміння або загальна слабкість, то рекомендується повідомити про ці симптоми лікаря перед тим, як продовжувати лікування. Лікарі повинні обстежувати пацієнтів на наявність симптомів нейропатії або їх посилення перед кожним циклом лікування. Лікування слід відкладати до зменшення симптомів. У разі стійкої периферичної нейропатії ≥ 2 ступеня потрібно зменшити дозу кабазитакселу з $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ (див. розділ 4.2).

Анемія

У пацієнтів, які отримували кабазитаксел, спостерігалася анемія (див. розділ 4.8). Необхідно перевіряти рівень гемоглобіну та гематокриту перед початком терапії кабазитакселом та у випадку наявності у пацієнта ознак чи симптомів анемії або втрати крові. Для пацієнтів з рівнем гемоглобіну $< 10 \text{ г}/\text{дл}$ рекомендується застосовувати даний лікарський засіб з обережністю і при наявності клінічних показань вжити належні заходи.

Ризик виникнення ниркової недостатності

Були повідомлення про розлади з боку нирок у зв'язку з сепсисом, вираженою дегідратацією, спричиненою діареєю, блюванням та обструктивними захворюваннями сечовивідних шляхів. Спостерігалися випадки ниркової недостатності, включаючи випадки з летальним наслідком. Якщо трапляються розлади з боку нирок, слід вжити відповідних заходів, спрямованих на визначення причини, і розпочати інтенсивне лікування пацієнтів.

Упродовж усього періоду лікування кабазитакселом слід забезпечувати належну гідратацію пацієнтів. Хворі повинні негайно повідомляти про будь-які суттєві зміни добового об'єму сечі. Перед початком лікування, при кожному аналізі крові та щоразу, коли пацієнт повідомляє про зміну об'єму виділеної сечі, потрібно вимірювати рівні креатиніну сироватки. Лікування кабазитакселом потрібно припинити у випадку будь-якого погіршення функції нирок до ниркової недостатності ≥ 3 ступеня за СТСАЕ (Загальними термінологічними критеріями оцінки небажаних явищ) 4.0.

З боку респіраторної системи

Можуть спостерігатися інтерстиціальна пневмонія/пневмоніт і інтерстиціальне захворювання легень, які можуть мати летальний наслідок (див. розділ 4.8).

У разі розвитку або посилення легеневих симптомів слід вжити відповідних заходів, спрямованих на визначення причини, і розпочати інтенсивне лікування пацієнтів. Переривання лікування кабазитакселом рекомендується до встановлення діагнозу. Раннє застосування підтримуючої терапії може поліпшити стан пацієнта. Необхідно ретельно оцінити доцільність відновлення лікування кабазитакселом.

Ризик виникнення серцевих аритмій

Повідомлялося про випадки серцевих аритмій, серед яких найчастіше спостерігались тахікардія і фібриляція передсердь (див. розділ 4.8).

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку (віком ≥ 65 років) імовірність розвитку певних побічних реакцій, включаючи нейтропенію і фебрильну нейтропенію, може бути вищою (див. розділ 4.8).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Препарат Кабазитаксел Аккорд протипоказаний для пацієнтів із помірною та тяжкою дисфункцією печінки (загальний вміст білірубину $>1,5$ x ВМН) (див. розділи 4.3 та 5.2).

Необхідно зменшити дозу препарату у випадку легкої (загальний вміст білірубину від >1 до $\leq 1,5$ x ВМН або рівень АСТ $>1,5$ x ВМН) дисфункції печінки (див. розділи 4.2 та 5.2).

Взаємодії.

Слід уникати одночасного призначення препарату з потужними інгібіторами СYP3A, оскільки вони можуть призводити до підвищення концентрацій кабазитакселу у плазмі (див. розділи 4.2 та 4.5). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування препарату разом з потужним інгібітором СYP3A, необхідний ретельний медичний нагляд у зв'язку із токсичністю та зменшення дози кабазитакселу (див. розділи 4.2 та 4.5).

Слід уникати одночасного призначення препарату з потужними індукторами СYP3A, оскільки вони можуть призводити до зниження концентрацій кабазитакселу у плазмі (див. розділи 4.2 та 4.5).

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 1185 мг спирту (етанолу) у кожному флаконі, що еквівалентно 395 мг/мл. Загальна кількість алкоголю цього лікарського засобу еквівалентна 30 мл пива або 12 мл вина. Кількість алкоголю в цьому препараті навряд чи вплине на дорослих і підлітків, а ефект на дітей навряд чи буде помітним. У дітей молодшого віку це може спричинити деякі наслідки, наприклад відчуття сонливості.

Алкоголь у цьому лікарському засобі може змінити дію інших ліків. Якщо ви приймаєте інші лікарські засоби, зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта. Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат. Якщо ви залежні від алкоголю, зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат.

60 мг препарату, введеного дорослому пацієнту вагою 70 кг, призведе до експозиції етанолу в розмірі 17 мг/кг, що може стати причиною підвищення вмісту алкоголю в крові (ВАК) до приблизно 2,8 мг/100 мл. Для порівняння, доросла людина, яка випиває келих вина або 500 мл пива, ймовірно, матиме ВАК приблизно 50 мг/100 мл.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що кабазитаксел метаболізується переважно з участю CYP3A (від 80% до 90%) (див. розділ 5.2).

Інгібітори CYP3A

Повторне одночасне застосування кабазитакселу з кетоконазолом (дозування останнього – 400 мг на добу), який є потужним інгібітором CYP3A, призводить до зниження кліренсу кабазитакселу на 20% та, відповідно, підвищує на 25 % AUC. Одночасне застосування препарату з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад кетоконазолом, ітраконазолом, кларитроміцином, індинавіром, нефазодоном, нельфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином, вориконазолом) призводитиме до підвищення концентрації кабазитакселу. Таким чином, потрібно уникати одночасного призначення кабазитакселу з потужними інгібіторами CYP3A (див. розділ 4.2 та 4.4).

Одночасне застосування препарату з апрепітатом, помірним інгібітором CYP3A, не впливає на кліренс кабазитакселу.

Індуктори CYP3A

Повторне одночасне застосування кабазитакселу з рифампіцином (дозування останнього – 600 мг на добу), який є потужним індуктором CYP3A, призводить до підвищення кліренсу кабазитакселу на 21% та, відповідно, знижує на 17% AUC.

Одночасне застосування препарату з потужними індукторами CYP3A (наприклад феноїтоном, карбамазепіном, рифампіном, рифабутиним, рифапентином, фенобарбіталом) призводитиме до зниження концентрації кабазитакселу. Таким чином, потрібно уникати одночасного призначення кабазитакселу з потужними індукторами CYP3A (див. розділи 4.2 та 4.4). Крім того, пацієнтам також потрібно утриматись від прийому препаратів звіробою звичайного.

OATP1B1

Було також доведено, що *in vitro* кабазитаксел інгібує транспортні білки – органічні аніонні транспортні поліпептиди OATP1B1. Існує ризик взаємодії із субстратами OATP1B1 (наприклад зі статинами, валсартаном, репаглінідом), зокрема під час інфузії (тривалістю 1 година) та протягом 20 хвилин після закінчення інфузії. Рекомендується витримувати 12-годинний інтервал часу до інфузії та не менше 3 годин після закінчення інфузії перед введенням субстратів OATP1B1.

Вакцинації

Введення живих або живих атенуйованих вакцин пацієнтам, імунітет яких ослаблений прийомом хіміотерапевтичних препаратів, може призвести до серйозних або летальних інфекцій. Пацієнтам, які приймають кабазитаксел, слід утриматися від щеплення живими атенуйованими вакцинами. Можна вводити вбиті чи інактивовані вакцини, проте відповідь на таку вакцину може бути слабшою.

4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю

Вагітність

Дані щодо застосування кабазитакселу вагітним жінкам відсутні. У ході досліджень на тваринах було показано наявність токсичного впливу на репродуктивну систему при застосуванні препарату у дозах, токсичних для материнського організму (див. розділ 5.3), а також виявлено, що кабазитаксел проникає через плацентарний бар'єр (див. розділ 5.3). Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, при введенні вагітним жінкам кабазитаксел може чинити шкідливий вплив на плід.

Не рекомендується застосовувати кабазитаксел у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують протизаплідні засоби.

Годування груддю

Найвні фармакокінетичні дані, отримані у ході досліджень на тваринах, свідчать про екскрецію кабазитакселу та його метаболітів у молоко (див. розділ 5.3). Не можна виключити ризик для немовлят, яких знаходяться на грудному вигодовуванні.

Кабазитаксел не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

У ході досліджень на тваринах було показано наявність впливу кабазитакселу на репродуктивну систему шурів та собак чоловічої статі, без будь-якого функціонального впливу на фертильність (див. розділ 5.3). Однак, враховуючи фармакологічний ефект таксанів, їх генотоксичний потенціал та тяжкі ефекти при взаємодії лікарських засобів даного класу, що має вплив на фертильність у дослідженнях на тваринах, неможливо виключити вплив на фертильність чоловічої статі у людей.

З огляду на потенційний вплив на чоловічі гамети та на імовірну експозицію через сім'яну рідину, чоловікам, які отримують лікування кабазитакселом, слід застосовувати ефективні протизаплідні засоби впродовж усього періоду лікування, а також рекомендується продовжувати їхнє застосування протягом 6 місяців після введення останньої дози кабазитакселу. Беручи до уваги потенційну експозицію через сім'яну рідину, чоловікам, які отримують лікування кабазитакселом, слід запобігати контакту іншої особи з еякулятом упродовж усього періоду лікування. Чоловікам, яким призначене лікування кабазитакселом, рекомендується звернутися за консультацією з приводу консервації сперми до початку лікування.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Кабазитаксел може чинити помірний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами, оскільки може спричинити підвищену втомлюваність і запаморочення. Пацієнтам слід утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами, якщо під час лікування у них спостерігаються ці побічні реакції.

4.8 Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

Безпека кабазитакселу в комбінації з преднізоном або преднізолоном оцінювалася в 3 рандомізованих відкритих контрольованих дослідженнях (TROPIC, PROSELICA і CARD) за участю 1092 пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком простати, які отримували кабазитаксел у дозі 25 мг/м². кожні 3 тижні. В середньому пацієнти отримували від 6 до 7 циклів лікування кабазитакселом.

Частота побічних реакцій на основі об'єднаного аналізу даних цих 3 досліджень представлена нижче та зведена в таблицю.

Найпоширенішими побічними реакціями всіх ступенів були: анемія (99,0%), лейкопенія (93,0%), нейтропенія (87,9%), тромбоцитопенія (41,1%), діарея (42,1%), втома (25,0%) та астенія (15,4%). Найчастіші побічні реакції ≥ 3 ступеня. принаймні у 5% пацієнтів спостерігалися нейтропенія (73,1%), лейкопенія (59,5%), анемія (12,0%), фебрильна нейтропенія (8,0%) і діарея (4,7%).

Повідомлялося про припинення застосування кабазитакселу через побічні реакції з однаковою частотою в усіх 3 дослідженнях (18,3% у TROPIC, 19,5% у PROSELICA та 19,8% у CARD). Найпоширенішими побічними реакціями (> 1,0%), які призводили до припинення застосування кабазитакселу, були гематурія, втома та нейтропенія.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції, представлені в таблиці 2, перераховані за класами систем органів і частотою за MedDRA. Вираженість побічних реакцій визначалася згідно зі СТСАЕ 4,0 (ступінь $\geq 3 = G \geq 3$). Частоту визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

Таблиця 2: Зафіксовані побічні реакції та порушення з боку крові при застосуванні кабазитакселу у комбінації з преднізоном або преднізолоном у дослідженні TROPIC (n=1092)

Клас систем органів	Побічні реакції	Усі ступені n (%)			Ступінь > 3 n (%)
		Дуже часто	Часто	Нечасто	
Інфекційні та паразитарні захворювання	Септичний шок		48 (4,4)		42 (3,8)
	Сепсис			10 (0,9)	10 (0,9)
	Целюліт		13 (1,2)		13 (1,24)
	Інфекція сечовивідних шляхів			8 (0,7)	3 (0,3)
	Грип		103 (9,4)		19 (1,7)
	Цистит		22 (2,0)		2 (0,2)
	Інфекція верхніх дихальних шляхів		23 (92,1)		0
	Оперізувальний герпес		14 (1,3)		0
	Кандидоз		11 (1,0)		1 (< 0,1)
З боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Анемія ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Лейкопенія ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Тромбоцитопенія ^a	4478 (44,1)			44 (4,1)
	Фебрильна нейтропенія		87 (8,0)		87 98,0)
З боку імунної системи	Гіперчутливість		7 (0,6)		0
Розлади з боку обміну речовин та харчування	Анорексія	192 (17,6)			11 (1,0)
	Зневоднення		27 (2,5)		11 (1,0)
	Гіперглікемія		114 (1,0)		7 (0,6)
	Гіпокаліємія			8 (0,7)	2 (0,2)
З боку психіки	Безсоння	45 (4,1)		0	45 (4,1)
	Неспокій	13 (1,2)		0	13 (1,2)
	Сплуганість свідомості	12 (1,1)		2 (0,2)	12 (1,1)
З боку нервової системи	Дисгевзія	64 (5,9)		0	64 (5,9)
	Периферична нейропатія	40 (3,7)		2 (0,2)	40 (3,7)
	Периферична сенсорна нейропатія	89 (8,2)		6 (0,5)	89 (8,2)
	Полінейропатія		9 (0,8)	2 (0,2)	
	Парестезія	46 94,2)		0	46 94,2)
	Гіпестезія	18 (1,6)		1 (< 0,1)	18 (1,6)
	Запаморочення	63 (5,8)		0	63 (5,8)
	Головний біль	56 (5,1)		1 (< 0,1)	56 (5,1)
	Летаргія		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Ішіас			9 (90,8)	1 (< 0,1)

Клас систем органів	Побічні реакції	Усі ступені n (%)			Ступінь > 3 n (%)
		Дуже часто	Часто	Нечасто	
З боку органів зору	Кон'юнктивіт		11 (1,0)		0
	Посилене слъзовиділення		22 (2,0)		0
З боку органів слуху та рівноваги	Відчуття шуму у вухах			7 (0,6)	0
	Вертиго		15 (1,4)		1 (< 0,1)
З боку серця*	Миготлива аритмія		14 (1,3)		5 (0,5)
	Тахікардія		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Розлади з боку судин	Артеріальна гіпотонія		38 (3,5)		5 (0,5)
	Тромбоз глибоких вен		12 (1,1)		9 (0,8)
	Артеріальна гіпертонія		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ортостатична гіпотонія			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Припливи		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Відчуття жару			9 (0,8)	0
З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Задишка		97 (8,9)		9 (0,8)
	Кашель		79 (7,2)		0
	Біль у ділянці ротоглотки		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Пневмонія		26 (2,4)		16 (1,5)
	Легенева емболія		30 (2,7)		23 (2,1)
Розлади з боку шлунково-кишкової системи	Діарея	460 942,1)			51 (4,7)
	Нудота	347 (31,8)			14 (1,3)
	Блювання	207 (19,0)			14 (1,3)
	Запор	202 (18,5)			8 (0,7)
	Біль у животі		105 (9,6)		15 (1,4)
	Диспепсія		53 (4,9)		0
	Біль у верхніх відділах живота		46 94,2)		1 (< 0,1)
	Геморой		22 (2,0)		0
	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба		26 92,4)		1 (< 0,1)
	Ректальна кровотеча		14 (1,3)		4 (0,4)
	Сухість у роті		19 (1,7)		2 (0,2)
	Здуття живота		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Стоматит		46 (4,2)		2 (0,2)
	Паралітична кишкова непрохідність*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Гастрит			10 (0,9)	0
	Коліт*			10 (0,9)	5 (0,5)

Клас систем органів	Побічні реакції	Усі ступені n (%)			Ступінь > 3 n (%)
		Дуже часто	Часто	Нечасто	
	Перфорація шлунково-кишкового тракту			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Шлунково-кишкова кровотеча			2 (0,2)	1 (< 0,1)
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція		80 (7,3)		0
	Сухість шкіри		23 (2,1)		0
	Еритема			8 (0,7)	0
	Патологія нігтів		18 (1,6)		
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Біль у спині	166 (15,2)			24 (2,2)
	Артралгія		88 (8,1)		9 (0,9)
	Біль у кінцівках		76 (7,0)		9 (0,8)
	Спазми м'язів		51 (4,7)		0
	Міалгія		40 (3,7)		2 (90,2)
	М'язово-скелетний біль у грудях		34 (3,1)		3 (0,3)
	М'язова слабкість		31 (2,8)		1 (0,2)
	Біль у бокових відділах живота		17 (1,6)		5 (0,5)
З боку нирок та сечовивідного тракту	Гостра ниркова недостатність		21 (1,9)		14 (1,3)
	Ниркова недостатність			8 (0,7)	6 (0,5)
	Дизурія		52 (4,8)		0
	Ниркова коліка		14 (1,3)		2 (0,2)
	Гематурія	205 (18,8)			33 (3,0)
	Полакіурія		26 (2,4)		2 (0,2)
	Гідронефроз		25 (2,3)		13 (1,2)
	Затримка сечовипускання		36 (3,3)		4 (0,4)
	Нетримання сечі		22 (2,0)		0
	Обструкція сечоводу			8 (0,7)	6 (90,5)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Біль у ділянці таза		20 (1,8)		5 (0,5)
Загальні розлади та реакції у місці введення	Підвищена втомлюваність	333 (30,5)			42 (3,8)
	Астенія	227 (20,8)			32 (2,9)
	Пірексія		90 (8,2)		5 (90,5)
	Периферичні набряки		96 (8,8)		2 (0,2)

Клас систем органів	Побічні реакції	Усі ступені n (%)			Ступінь > 3 n (%)
		Дуже часто	Часто	Нечасто	
	Запалення слизової оболонки		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Біль		36 (3,3)		7 (0,6)
	Біль у грудях		11 (1,0)		2 (0,2)
	Набряки			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Озноб		12 (1,1)		0
	Загальне нездужання		21 (1,9)		0
	Результати досліджень	Зменшення маси тіла		81 (7,4)	
	Підвищення рівня аспаратамінотрансферази		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Підвищення рівня трансаміназ			7 (0,6)	1 (< 0,1)

а За результатами оцінки лабораторних показників.

* Див. детальний опис нижче.

Опис вибраних побічних реакцій

Нейтропенія та супутні клінічні прояви

Було показано, що колонієстимулюючий фактор Г-КСФ знижує частоту та тяжкість нейтропенії (див. розділи 4.2 та 4.4).

Частота нейтропенії ≥ 3 ступеня на підставі лабораторних результатів варіювалась залежно від використання Г-КСФ від 44,7 % до 76,7 %, причому найнижчий показник зареєстрований, коли Г-КСФ використовувався з профілактичною метою. Так само частота фебрильної нейтропенії ≥ 3 ступеня коливалась від 3,2 % до 8,6 %.

Відзначали нейтропенічні ускладнення (включаючи фебрильну нейтропенію, нейтропенічні інфекції/сепсис та нейтропенічний коліт), деякі з яких були летальними, виникали у 4,0% пацієнтів, які отримували профілактичний Г-КСФ, і у 12,8 % інших пацієнтів.

Розлади з боку серця та аритмії

При аналізі зведених даних серцеві події були зареєстровані у 5,5 % пацієнтів, з яких 1,1 % мали аритмії ≥ 3 ступеня. Частота тахікардії при застосуванні кабазитакселу становила 1,0 %, з яких менше 0,1 % мали ступінь ≥ 3 . Частота фібриляції передсердь становила 1,3 %. Випадки серцевої недостатності зареєстровані у 2 пацієнтів (0,2 %), один з яких закінчився летально. Смертельна фібриляція шлуночків була зареєстрована в 1 пацієнта (0,3 %) і зупинка серця у 3 пацієнтів (0,5 %). Дослідники не вважали нічого з перерахованого вище як пов'язане з кабазитакселом.

Гематурія

У аналізі зведених даних частота всіх ступенів гематурії становила 18,8 % при дозі 25 мг/м² (див. розділ 5.1). Майже в половині випадків були виявлені сприяючі фактори, такі як прогресування захворювання, тяжкість захворювання, інфекція або лікування антикоагулянтами/НПЗЗ/ацетилсалциловою кислотою.

Інші відхилення від норми лабораторних показників

У аналізі зведених даних частота анемії ≥ 3 ступеня, підвищення АСТ, АЛТ і білірубину на основі лабораторних значень становила 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % і 0,5 % відповідно.

Шлунково-кишкові розлади

Повідомлялося про випадки розвитку коліту (включаючи ентерит і нейтропенічний ентероколіт), ентерит і гастрит, нейтропенічний ентерит. Також спостерігалися випадки розвитку шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, та паралітичну кишкову непрохідність (ілеус) (див. розділ 4.4).

З боку респіраторної системи

Були зареєстровані випадки інтерстиціальної пневмонії/пневмоніту і інтерстиціального захворювання легень, деякі з яких мали летальний наслідок, з невідомою частотою виникнення (неможливо оцінити з урахуванням наявних даних) (див. розділ 4.4).

Розлади з боку нирок та сечовивідної системи

Рідко повідомлялося про цистит через місцеву запальну реакцію в області, що раніше була опромінена, включаючи геморагічний цистит.

Діти

Див. розділ 4.2.

Інші особливі групи пацієнтів*Пацієнти літнього віку*

З 1092 пацієнтів, які отримували кабазитаксел 25 мг/м², у дослідженнях раку передміхурової залози 755 пацієнтів були віком від 65 років, у тому числі 238 пацієнтів старше 75 років.

Повідомлення про нижчезазначені побічні реакції були на $\geq 5\%$ і більше частішими у пацієнтів віком 65 років та старше порівняно з молодшими пацієнтами: підвищена втомлюваність (33,5 % порівняно з 23,7 %), астенія (23,7 % проти 14,2 %), запор (20,4 % проти 14,2 %) і задишка (10,3 % проти 5,6 %).

Нейтропенія (90,9 % проти 81,2 %) і тромбоцитопенія (48,8 % проти 36,1 %) також були побічними реакціями з частотою 5 %, про які повідомлялося частіше у пацієнтів віком 65 років і старше порівняно з молодшими пацієнтами. Нейтропенія ≥ 3 ступеня та фебрильна нейтропенія були зареєстровані з більшою різницею у частоті між двома групами пацієнтів (на 14% та 4% вище у пацієнтів віком ≥ 65 років порівняно з пацієнтами віком <65 років відповідно) (див. розділи 4.2 та 4.4).

Повідомлення про можливі побічні реакції

Дуже важливо повідомляти про можливі побічні реакції. Це допоможе продовжити моніторинг співвідношення «користь/ризик» лікарського засобу. Прохання до медичних спеціалістів повідомити про будь-які можливі побічні реакції через **Національну систему передачі інформації, зазначену у Додатку V**.

4.9 Передозування

Відомих антидотів до кабазитакселу немає. Очікувані ускладнення передозування можуть включати загострення побічних реакцій у вигляді пригнічення кісткового мозку та шлунково-кишкових розладів. У разі передозування пацієнта слід госпіталізувати у спеціалізований стаціонар і залишити під ретельним наглядом. Якомога швидше після виявлення передозування пацієнту слід розпочати терапію із застосуванням Г-КСФ. Необхідно також вжити інших відповідних симптоматичних заходів.

5 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби, таксани, код АТС: L01CD04.

Механізм дії

Кабазитаксел – протипухлинний засіб, який діє через руйнування системи мікротрубочок у клітинах. Кабазитаксел зв'язується з тубуліном і сприяє агрегації тубуліну у мікротрубочках, одночасно пригнічуючи їх дезагрегацію. Це призводить до стабілізації мікротрубочок, результатом якої є гальмування клітинних функцій мітозу та ітерфази.

Фармакодинамічний ефект

Кабазитаксел показав широкий спектр протипухлинної активності щодо пересаджених мишам людських пухлин пізніх стадій, включаючи людську гліобластому. Кабазитаксел активний у разі чутливих до доцетакселу пухлин. Крім того, кабазитаксел продемонстрував активність щодо моделей пухлин, нечутливих до хіміотерапії, включаючи доцетаксел.

Клінічна ефективність та безпека

Було виконано оцінку ефективності та безпеки кабазитакселу у комбінації з преднізоном або преднізолоном, у ході рандомізованого відкритого міжнародного багатоцентрового дослідження III фази (дослідження EFC6193) у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, що попередньо отримували терапію згідно з режимом лікування доцетакселом.

Основним критерієм дослідження була загальна виживаність (OS).

Вторинними критеріями дослідження були: виживаність без прогресування [PFS (визначається як час від рандомізації до прогресування пухлини, прогресування простатичного специфічного антигену (PSA), прогресування болю або смерть з будь-якої причини, в залежності від того, що станеться першим)], швидкість відповіді пухлини, що базується на критерії оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST), прогресування PSA (визначається як підвищення на $\geq 25\%$ або на $> 50\%$ у пацієнтів, що відповіли або не відповіли на терапію, відповідно), відповідь PSA (зниження рівнів PSA у сироватці не менш ніж на 50%), прогресування болю [оцінку виконано з використанням шкали інтенсивності болю (PPI) з опитувальника МакГілла-Мелзака та шкали анальгетичних засобів (AS)] та гамування болю (визначається як зменшення на 2 бали від середнього значення PPI на вихідному рівні без супутнього збільшення AS або зменшення на $\geq 50\%$ застосування анальгетиків від вихідного середнього значення AS без супутнього посилення болю).

Загалом 755 пацієнтів рандомізовано отримували або кабазитаксел 25 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом максимум 10 циклів з преднізолоном або преднізолоном по 10 мг перорально на день (n = 378), або отримували мітоксантрон 12 мг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні протягом максимум 10 циклів з преднізоном або преднізолоном 10 мг перорально на день (n = 377).

У дослідженні приймали участь пацієнти віком від 18 років з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, що піддається вимірюванню за критеріями RECIST, або захворювання, що не піддається вимірюванню з підвищенням рівня PSA або зовнішнім виглядом нових уражень, а також показник загального стану від 0 до 2 Східної кооперативної групи онкологів (ECOG). У пацієнтів повинні були бути нейтрофіли $> 1500/\text{мм}^3$, тромбоцити $> 100,000/\text{мм}^3$, гемоглобін > 10 г/дл, креатинін $< 1,5$ x ВМН, загальний білірубін < 1 x ВМН, АСТ та АЛТ $< 1,5$ x ВМН.

Пацієнти з застійною серцевою недостатністю або інфарктом міокарда в анамнезі за останні 6 місяців, або пацієнти з неконтрольованою серцевою аритмією, стенокардією та/або гіпертонією не були включені у дослідження.

Демографічні показники, включаючи вік, расу та показник загального стану за ECOG (від 0 до 2), були збалансовані між групами пацієнтів, що отримували лікування. У групі, що отримувала кабазитаксел, середній вік становив 68 років, діапазон (46-92) та расовий розподіл склав: 83,9 % європоїдної раси, 6,9% азіатів/жителів східних країн, 5,3% темношкірих та 4% інших.

Медіана циклів становила 6 у групі, що отримувала кабазитаксел, та 4 у групі, що отримувала мітоксантрон. Кількість пацієнтів, які закінчили лікування в рамках дослідження (10 циклів), становила відповідно 29,4 % та 13,5 % у групі кабазитакселу та у групі порівняння.

Загальна виживаність була значною довшою при застосуванні кабазитакселу порівняно з мітоксантроном (15,1 місяця проти 12,7 відповідно), з 30 % зниженням ризику смерті порівняно з мітоксантроном (див. Таблицю 3 та малюнок 1).

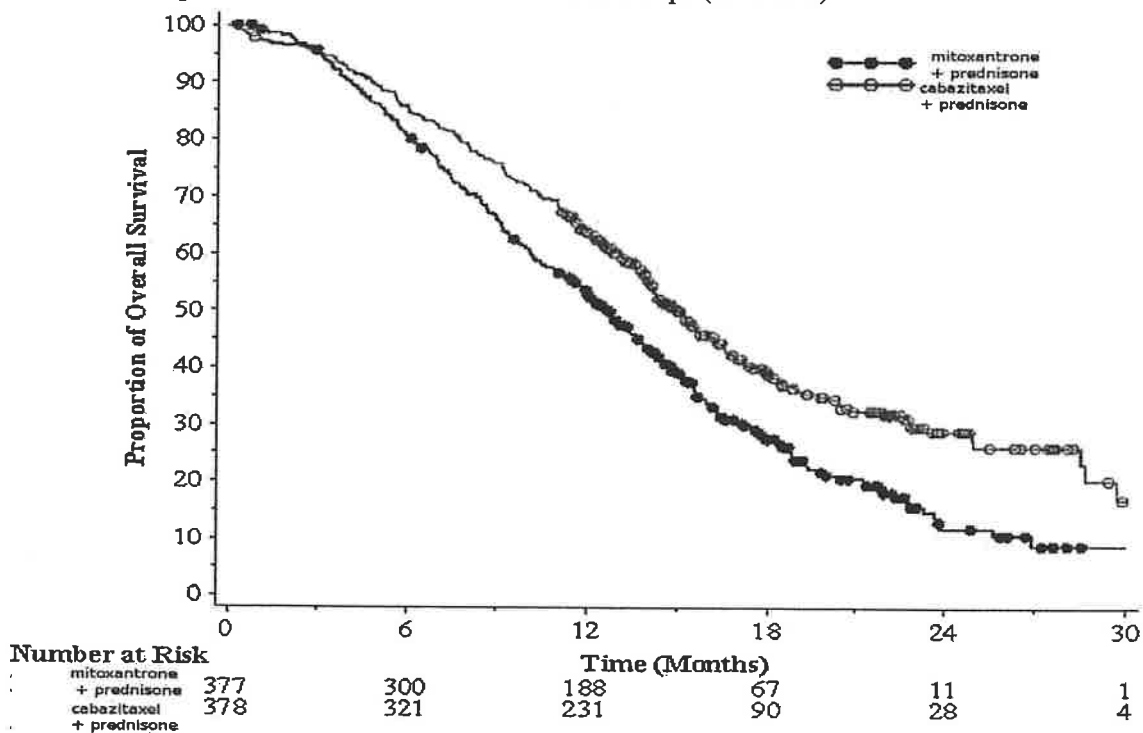
Підгрупа з 59 пацієнтів отримувала попередню кумулятивну дозу доцетакселу < 225 мг/м² (29 пацієнтів у групі, що отримувала кабазитаксел, 30 пацієнтів у групі, що отримувала мітоксантрон). Загальної суттєвої різниці по загальній виживаності у цій групі пацієнтів не було (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Таблиця 3 – Ефективність кабазитакселу в дослідженні EFC6193 при лікуванні пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози.

	Кабазитаксел + преднізон n=378	мітоксантрон + преднізон n=377
Загальна виживаність		
Кількість померлих пацієнтів (%)	234 (61.9%)	279 (74%)
Середній рівень виживаності (місяців) (95% CI)	15.1 (14.1-16.3)	12.7 (11.6-13.7)
Коефіцієнт ризику (HR) ¹ (95% CI) р-значення		0.70 (0.59-0.83) <0.0001

¹розрахункове значення HR з використанням моделі Кокса; значення коефіцієнта ризику менше 1 – на користь кабазитакселу.

Малюнок 1: Крива загальної виживаності Каплана-Меєра (EFC6193)



Proportion of Overall Survival	Співвідношення загальної виживаності
mitoxantrone+prednisone	мітоксантрон +преднізон
cabazitaxel+prednisone	кабазитаксел + преднізон
Number at Risk	Кількість під загрозою вибуття
Time (Months)	Період (місяці)

Зафіксовано покращення показника PFS у групі, яка отримувала кабазитаксел, порівняно з групою, що отримувала мітоксантрон, а саме 2,8 (2,4–3,0) місяців порівняно з 1,4 (1,4–1,7) відповідно, HR (95 % CI) 0,74 (0,64–0,86), $p < 0,0001$.

Був значно вищий рівень відповіді пухлини 14,4 % (95 % CI: 9,6–19,3) у пацієнтів з групи, що приймала кабазитаксел порівняно з 4,4 % (95 % CI: 1,6–7,2) для пацієнтів з групи, що приймала мітоксантрон, $p = 0,0005$.

Вторинні критерії PSA були позитивними в групі, що приймала кабазитаксел. Медіана прогресування PSA склала 6,4 місяців (95 % CI: 5,1–7,3) для пацієнтів у групі, що приймала кабазитаксел порівняно з 3,1 міс (95 % CI: 2,2–4,4) в групі, що приймала мітоксантрон, HR 0,75 місяців (95 % CI: 0,63–0,90), $p = 0,0010$. Відповідь PSA становила 39,2 % у пацієнтів в групі, що приймала кабазитаксел (95 % CI: 33,9–44,5) порівняно з 17,8 % пацієнтів в групі, що приймала мітоксантрон (95 % CI: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

Статистичної різниці між обома групами лікування у прогресуванні болю та больовій реакції не було.

У багатоцентровому багатонаціональному рандомізованому відкритому дослідженні III фази з вивченням відсутності меншої ефективності (дослідження EFC11785), 1200 пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, що попередньо отримували терапію згідно з режимом лікування доцетакселом, були рандомізовані для отримання або кабазитакселу 25 мг/м² ($n = 602$), або дозу 20 мг/м² ($n = 598$). Загальна виживаність (OS) була основним критерієм ефективності. Дослідження досягло своєї головної мети – продемонструвати не меншу ефективність кабазитакселу у дозі 20 мг/м² у порівнянні з 25 мг/м² (див. таблицю 4). Статистично достовірно вищий відсоток ($p < 0,001$) пацієнтів продемонстрували відповідь PSA у групі, що отримувала 25 мг/м² (42,9 %) порівняно з групою, що отримувала 20 мг/м² (29,5 %). Спостерігався статистично достовірно вищий ризик прогресування PSA у пацієнтів, що отримували дозу 20 мг/м² порівняно з дозою 25 мг/м² (HR 1,195; 95% CI: 1,025–1,393). Не було статистичної різниці по іншим вторинним критеріям (PFS, реакція пухлини та на зниження болю, прогресування пухлини та болю, а також чотири підкатегорії FACT-P [Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate]).

Таблиця 4 - Загальна виживаність у дослідженні EFC11785 у групі, що приймала кабазитаксел 25 мг/м² порівняно з групою, що приймала кабазитаксел 20 мг/м² (аналіз по «наміру лікуватися») - Основний ключовий показник ефективності.

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Загальна виживаність		
Кількість померлих пацієнтів (%)	497 (83.1 %)	501 (83.2%)
Середній рівень виживаності (місяців) (95% CI)	13.4 (від 12.19 до 14.88)	14.5 (від 13.47 до 15.28)
Коефіцієнт ризику (HR) ^a (95% CI)		
порівняно з CBZ25+PRED	1.024	-
1-сторонній 98.89% UCI	1.184	-
1-сторонній 95% LCI	0.922	-

CBZ20= кабазитаксел 20 мг/м², CBZ25= кабазитаксел 25 мг/м², PRED=преднізон/преднізолон
CI=довірчий інтервал, LCI=нижня межа довірчого інтервалу, UCI=верхня межа довірчого інтервалу

Сенченко І. О.

^a Коефіцієнт ризику розрахований з використанням моделі пропорційної регресії ризиків Кокса. Коефіцієнт ризику < 1 означає нижчий рівень застосування кабазитакселу в дозі 20 мг/м² порівняно з дозою 25 мг/м².

Профіль безпеки кабазитакселу 25 мг/м², який спостерігався у ході дослідження EFC11785, з точки зору якості та кількості був схожий на той, що спостерігався у ході дослідження EFC6193. Дослідження EFC11785 продемонструвало кращий профіль безпеки для дози кабазитакселу 20 мг/м².

Таблиця 5 – Короткий виклад даних з безпеки у групі, що приймала дозу кабазитакселу 25 мг/м² порівняно з групою, що приймала дозу кабазитакселу 20 мг/м² у ході дослідження EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Середня кількість циклів/ середня тривалість лікування	6/ 18 тижнів	7/ 21 тиждень
Кількість пацієнтів зі зменшеною дозою, n (%)	Від 20 до 15 мг/м ² : 58 (10.0 %) Від 15 до 12 мг/м ² : 9 (1.6 %)	Від 25 до 20 мг/м ² : 128 (21.5 %) Від 20 до 15 мг/м ² : 19 (3.2 %) Від 15 до 12 мг/м ² : 1 (0.2 %)
Побічні реакції усіх ступенів тяжкості^a, (%)		
Діарея	30.7	39.8
Нудота	24.5	32.1
Стомлованість	24.7	27.1
Гематурія	14.1	20.8
Астенія	15.3	19.7
Зниження апетиту	13.1	18.5
Блювання	14.5	18.2
Запор	17.6	18.0
Біль у спині	11.0	13.9
Нейтропенія з клінічними проявами	3.1	10.9
Інфекція сечовивідних шляхів	6.9	10.8
Периферійна сенсорна нейропатія	6.6	10.6
Дисгезія	7.1	10.6
Побічні реакції ≥ 3 ступеня тяжкості^b, (%)		
Нейтропенія з клінічними проявами	2.4	9.6
Фебрильна нейтропенія	2.4	9.2
Гематологічні порушення^c, (%)		
Нейтропенія ≥ 3 ступеня тяжкості	41.8	73.3
Анемія ≥ 3 ступеня тяжкості	9.9	13.7
Тромбоцитопенія ≥ 3 ступеня тяжкості	2.6	13.7

CBZ20=кабазитаксел 20 мг/м², CBZ25= кабазитаксел 25 мг/м², PRED=преднізон/преднізолон

^a Побічні реакції усіх ступенів тяжкості з частотою виникнення вище 10 %

^b Побічні реакції ≥ 3 ступеня тяжкості з частотою виникнення вище 5 %

^c На основі лабораторних значень

У проспективному міжнародному рандомізованому відкритому дослідженні IV фази з активним контролем (дослідження LPS14201/CARD) 255 пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (mCRPC) раніше отримували лікування пацієнтів у будь-якому порядку за схемами лікування, що містили доцетаксел, і препарат андрогенного рецептора (AR) (абіратерон або ензалутамід, з прогресуванням захворювання протягом 12 місяців від початку лікування) були

рандомізовані для отримання JEVTANA 25 мг/день/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні та преднізон/преднізолон 10 мг на день (n=129) або AP агент (1000 мг абіратерону один раз на день і преднізон/преднізолон 5 мг двічі на день або 160 мг ензалутаміду один раз на день) (n=126). Первинною кінцевою точкою було виживання без рентгенівського прогресування (rPFS), як визначено Робочою групою з раку простати-2 (PCWG2). Вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність, виживаність без прогресування, відповідь ПСА та відповідь пухлини.

Демографічні характеристики та характеристики захворювання були подібними в обох групах. До початку лікування загальний середній вік становив 70 років, 95 % пацієнтів мали статус працездатності за ECOG 0 або 1 і середній бал за Глісоном 8. Шістдесят один відсоток (61 %) пацієнтів раніше отримували для лікування препарат, що діє на AP, після попереднього лікування доцетакселом.

Дослідження досягло своєї первинної кінцевої точки: rPFS була значно довшою у пацієнтів, які отримували JEVTANA, порівняно з препаратами, що діють на AP (8,0 місяців проти 3,7 місяців відповідно), зі зниженням ризику рентгенологічного прогресування захворювання на 46% порівняно з пацієнтами, які отримували AP- діючого препарату (див. Таблицю 6 і Малюнок 2).

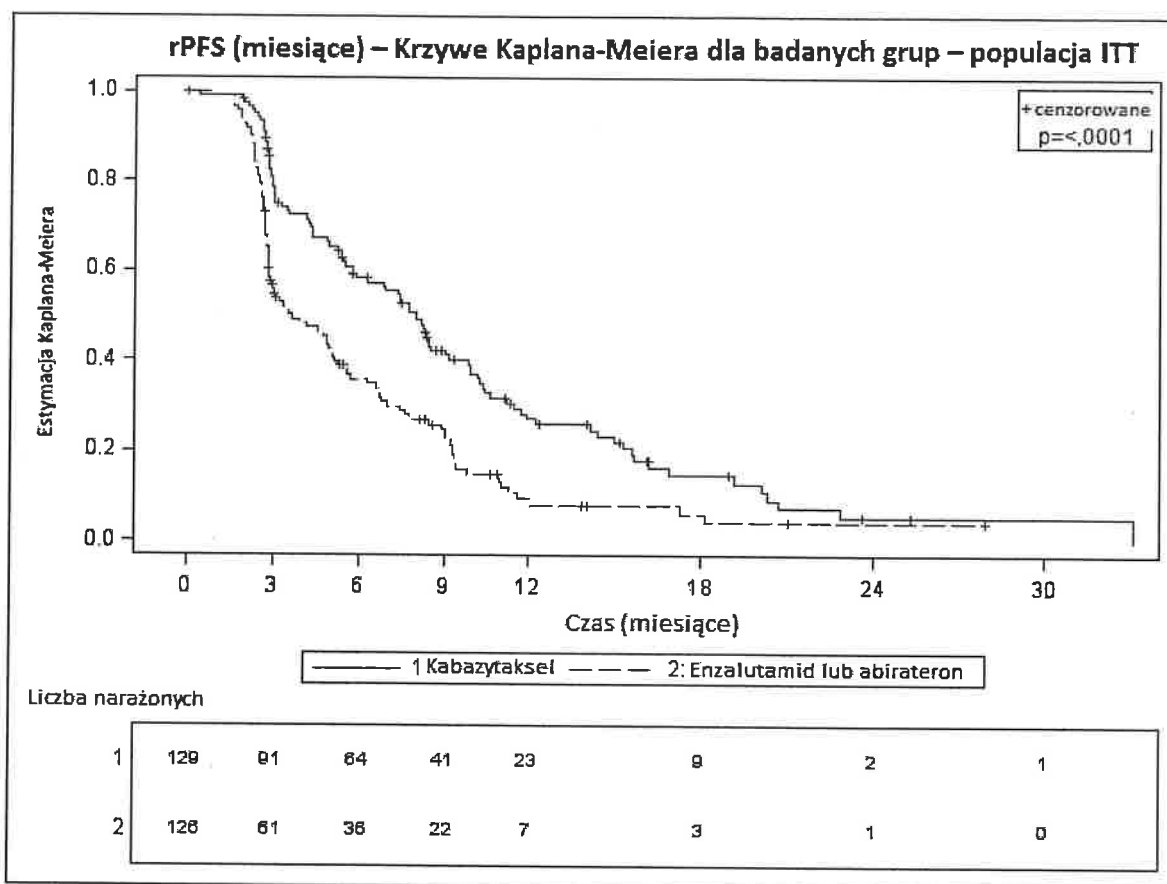
Таблиця 6. Ефективність препарату JEVTANA у дослідженні CARD у лікуванні пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (аналіз намірів до лікування) – виживаність без прогресування за допомогою рентгенологічного дослідження (rPFS)

	JEVTANA + преднізон/преднізолон + Г-КСФ n=129	Препарат, що діє на AP: абіратерон + преднізон/преднізолон або ензалутамідn=126
Кількість подій у граничний день (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Медіана rPFS (міс.) (95% ДІ)	8,0 (5,7 до 9,2)	3,7 (2,8 до 5,1)
Коефіцієнт ризику (HR) (95% ДІ)		0,54 (0,40 до 0,73)
p-значення ¹		<0,0001

¹ стратифікований логарифмічний ранговий тест, поріг значущості=0,05

Малюнок 2. Первинна кінцева точка: графік радіологічно підтвердженої ВБП (популяція, яку планують лікувати)

Самченко І. П.



Теги представляють наглядні дані.

PFS (місяці) — Krzywe Kaplana-Meiera dla badanych grup — populacja ITT — PFS (місяці) - криві Каплана-Майєра для груп дослідження — популяція, яку планують лікувати
Liczba narażonych — Кількість експонованих

Заплановані аналізи підгруп для rPFS на основі факторів стратифікації при рандомізації призвели до співвідношення ризиків 0,61 (95 % ДІ: 0,39 до 0,96) у пацієнтів, які раніше отримували АР-препарат до введення доцетакселу, і співвідношення ризиків 0,48 (95% ДІ: від 0,32 до 0,70) у пацієнтів, які раніше отримували АР-діючий препарат з доцетакселом.

JEVTANA продемонструвала статистично значущу перевагу над препаратом порівняння АР за кожною з альфа-контрольованих ключових вторинних кінцевих точок, включаючи загальну виживаність (13,6 місяців у пацієнтів, які отримували JEVTANA, проти 11,0 місяців у пацієнтів, які отримували препарат, що діє на АР, HR 0,64, 95 % ДІ: 0,46 до 0,89, p=0,008), виживаність без прогресування (4,4 місяця для пацієнтів, які отримували JEVTANA, проти 2,7 місяців для пацієнтів, які отримували АР-препарат, HR 0,52, 95% ДІ: 0,40–0,68), підтверджена відповідь ПСА (36,3% у пацієнтів, які отримували JEVTANA порівняно з 14,3 % у пацієнтів, які отримували p=0,0003) і покращення відповіді пухлини (36,5 % у пацієнтів, які отримували JEVTANA, проти 11,5 % у пацієнтів, які отримували АР, p=0,004).

Профілі безпеки JEVTANA 25 мг/м², що спостерігали в дослідженні CARD, відповідали тим, які спостерігали в дослідженнях TROPIC і PROSELICA (див. розділ 4.8). Частота побічних реакцій ≥ 3 ступеня становила 53,2 % у пацієнтів, які отримували JEVTANA, проти 46,0 % у пацієнтів, які отримували препарат, що діє на АР. Частота серйозних побічних реакцій ≥ 3 ступеня становила 31,7 % у пацієнтів, які отримували JEVTANA, порівняно з 37,1 % у пацієнтів, які отримували препарат, що діє на АР. Повідомлена частота остаточного припинення лікування через побічні явища становила 19,8 % у пацієнтів, які отримували JEVTANA, проти 8,1 % у пацієнтів, які отримували АР-активний агент. Частота побічних реакцій, що призводила до летального наслідку, становила 5,6 % у пацієнтів, які отримували JEVTANA, порівняно з 10,5 % у пацієнтів, які отримували препарат, що діє на АР.

Діти та підлітки

Європейська агенція з лікарських засобів відмовилась від обов'язку подавати результати досліджень із застосування кабазитакселу у всіх підгрупах дітей щодо ознак раку передміхурової залози (див. розділ 4.2 для інформації щодо використання у педіатрії).

Кабазитаксел оцінювали у відкритому багатоцентровому дослідженні фази 1/2, проведеному в загальній кількості на 39 педіатричних пацієнтів (віком від 4 до 18 років для фази 1 дослідження та від 3 до 16 років для фази 2 дослідження). Фаза 2 не показала ефективності монотерапії кабазитакселу у педіатричних пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною дифузною гліомою стовбуру головного мозку (DIPG) та гліоми з високим ступенем злоякісності (HGG), для лікування яких застосувалась доза 30 мг/м².

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетичний аналіз популяції проводили за участю 170 пацієнтів, включаючи пацієнтів з пізніми стадіями солідних пухлин (n = 69), метастатичним раком молочної залози (n = 34) та метастатичним раком передміхурової залози (n = 67). Ці пацієнти отримували кабазитаксел у дозі від 10 до 30 мг/м² 1 раз на тиждень або 1 раз на 3 тижні.

Абсорбція

Після внутрішньовенного введення протягом 1 години 25 мг/м² кабазитакселу у пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (n = 67) C_{max} становила 226 нг/мл (коефіцієнт варіацій (CV): 107 %) і досягала у кінці одногодинної інфузії (T_{max}). Середня AUC становила 991 нг*год/мл (CV: 34 %).

Значних відхилень від пропорційності доз при діапазоні дозування від 10 до 30 мг/м² у пацієнтів з пізніми стадіями солідних пухлин (n = 126) не спостерігалось.

Розподіл

Об'єм розподілу (V_{ss}) становив 4870 л (2640 л/м² для пацієнтів з медіанним значенням площі поверхні тіла 1,84 м²) у стабільному стані.

In vitro зв'язування кабазитакселу з білками людської сироватки крові становило 89-92 % і не було насичуваним до концентрації 50000 нг/мл, яка охоплює максимальну концентрацію, зафіксовану під час клінічних досліджень. Кабазитаксел зв'язується переважно з альбуміном людської сироватки крові (82,0 %) та ліпопротеїдами (87,9 % для ЛВЩ, 69,8 % для ЛНЩ і 55,8 % для ЛДНЩ). *In vitro* співвідношення концентрацій у крові та плазмі у людській крові коливалось від 0,90 до 0,99, вказуючи, що кабазитаксел був рівномірно розподілений між кров'ю та плазмою.

Метаболізм

Кабазитаксел інтенсивно метаболізується у печінці (>95 %), переважно з участю ізоферменту CYP3A (від 80 % до 90 %). Кабазитаксел є основною циркулюючою сполукою в людській плазмі. У плазмі було виявлено сім метаболітів (включаючи 3 активних метаболіти, отримані у результаті О-деметилування), з яких один основний становить 5% введеної початкової речовини. Близько 20 метаболітів кабазитакселу виводяться з сечею та калом.

Виходячи з даних *in vitro* досліджень, кабазитаксел у клінічно значущих концентраціях потенційно може чинити пригнічувальну дію на лікарські засоби, які переважно є субстратами CYP3A. Однак клінічне дослідження показало, що кабазитаксел (25 мг/м², введений у вигляді одноразової 1-годинної інфузії) не змінює плазмових рівнів мідазоламу, маркерного субстрату CYP3A. Тому, при застосуванні в терапевтичних дозах, не очікується, що одночасне введення пацієнтам субстратів CYP3A з кабазитакселом матиме клінічні наслідки.

При цьому відсутній потенційний ризик пригнічення лікарських засобів, які є субстратами інших ферментів CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 та 2D6), так само, як і потенційний ризик індукції кабазитакселом препаратів, що є субстратами CYP1A, CYP2C9 та CYP3A. Кабазитаксел не інгібував *in vitro* більшість шляхів біотрансформації варфарину у 7-гідроксivarфарин, яка відбувається за участю CYP2C9. Таким чином, не очікується фармакокінетичної взаємодії між кабазитакселом та варфарином *in vivo*.

In vitro кабазитаксел не пригнічував білки мультимедикаментозної резистентності (MRP): MRP1 та MRP2 чи транспортери органічних катіонів (OCT1). Кабазитаксел пригнічував транспортування Р-глікопротеїну (Pgp) (дигоксин, вінбластин), білки резистентності раку молочної залози (BCRP) (метотрексат) та поліпептиди, що транспортують органічні аніони OATP1B3 (ССК8) у концентраціях, які принаймні у 15 разів перевищували ті, що спостерігались у клінічних умовах, в той час як він пригнічував транспортування OATP1B1 (естрадіол 17 β -глюкуронід) у концентраціях, які лише в 5 разів перевищували ті, що спостерігались у клінічних умовах. Таким чином, ризик взаємодії з субстратами MRP, OCT1, Pgp та BCRP та OATP1B3 *in vivo* при дозі 25 мг/м² є мало ймовірним. Ризик взаємодії з транспортним білком OATP1B1 можливий, особливо під час інфузії (тривалістю 1 година) та протягом 20 хвилин після закінчення інфузії (див. розділ 4.5).

Виведення

Після односторонньої внутрішньовенної інфузії 25 мг/м² [14С]-кабазитакселу близько 80 % введеної дози виводилося протягом 2 тижнів. Кабазитаксел виводиться переважно з калом у вигляді чисельних метаболітів (76 % дози); при цьому виведення нирками кабазитакселу та метаболітів становить менше ніж 4 % дози (2,3 % незміненого лікарського засобу в сечі).

Кабазитакселу властивий високий плазматичний кліренс, що становить 48,5 л/год (26,4 л/год/м² для пацієнтів з медіаною площі поверхні тіла 1,84 м²), і тривалий кінцевий період напіввиведення, який становить 95 годин.

Особливі групи пацієнтів

Літні пацієнти

Під час популяційного фармакокінетичного аналізу у 70 пацієнтів віком від 65 років (57 пацієнтів віком від 65 до 75 років і 13 пацієнтів віком понад 75 років) не виявлено впливу віку на фармакокінетику кабазитакселу.

Діти

Безпечність та ефективність кабазитакселу для дітей та підлітків (віком до 18 років) не встановлені.

Печінкова недостатність

Кабазитаксел виводиться з організму переважно за рахунок метаболізму у печінці.

Спеціальне дослідження, в якому взяли участь 43 онкопацієнти з печінковою дисфункцією, продемонструвало відсутність впливу легкої (загальний вміст білірубину від >1 до $\leq 1,5$ x ВМН або рівень АСТ >1,5 x ВМН) або помірної (загальний вміст білірубину від >1,5 до $\leq 3,0$ x ВМН) печінкової дисфункції на фармакокінетику кабазитакселу. Максимальна переносима доза (MTD) препарату при цьому становила 20 та 15 мг/м² відповідно.

У 3 пацієнтів із тяжкою печінковою дисфункцією (загальний вміст білірубину >3 ВМН) спостерігалось зниження кліренсу препарату на 39 % порівняно з таким у пацієнтів з легкою печінковою дисфункцією, що свідчить про деякий вплив тяжкої печінкової дисфункції на фармакокінетику кабазитакселу. МTD кабазитакселу у пацієнтів з тяжкою печінковою дисфункцією не встановлена.

З огляду на дані з безпечності та переносимості у пацієнтів з легкою печінковою дисфункцією дозу кабазитакселу слід зменшувати (див. розділи 4.2, 4.4). Препарат «Кабазитаксел Аккорд» протипоказаний для пацієнтів із тяжкою печінковою дисфункцією (див. Розділ 4.3).

Ниркова недостатність

Кабазитаксел мінімально виводиться через нирки (2,3 % від введеної дози). Популяційний фармакокінетичний аналіз, який був проведений серед 170 пацієнтів, у тому числі 14 пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну у межах від 30 до 50 мл/хв) та 59 пацієнтів з легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну в межах від 50 до 80 мл/хв), показав, що легке та помірне порушення функції нирок не мало значущого впливу на фармакокінетику кабазитакселу. Це було підтверджено спеціальним порівняльним фармакокінетичним дослідженням з участю пацієнтів із солідними злоякісними пухлинами, у яких спостерігалась нормальна функція нирок (8 пацієнтів), помірна ниркова дисфункція (8 пацієнтів) та тяжка ниркова дисфункція (9 пацієнтів) і які отримали кілька циклів кабазитакселу у вигляді разових внутрішньовенних інфузій у дозах до 25 мг/м².

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Побічними реакціями, що не спостерігалися в ході клінічних досліджень, але спостерігались у ході досліджень на собаках після одноразового, 5-денного та тижневого введення при рівнях опромінення нижчих за клінічні рівні опромінення та з можливою релевантністю для клінічного використання, були артеріолярний/периартеріолярний некроз у печінці, гіперплазія жовчної протоки та/або гепатоцелюлярний некроз (див. розділ 4.2).

Побічними реакціями, що не спостерігалися в ході клінічних досліджень, але спостерігались у ході досліджень на щурах під час досліджень токсичності повторних доз при рівнях опромінення вищих за клінічні рівні опромінення, та з можливою релевантністю для клінічного використання, були розлади з боку очей, що характеризувалися набряком/дегенерацією підкапсульних волокон кришталика. Ці прояви були частково зворотними через 8 тижнів.

Дослідження канцерогенності з кабазитакселом не проводились.

Кабазитаксел не викликав мутацій у тесті бактеріальної зворотної мутації (Еймса). Він не був кластогенним під час тестування *in vitro* на лімфоцитах людини (відсутність індукції структурних хромосомних аберацій, але це збільшило кількість поліплоїдних клітин) і викликало збільшення мікроядер під час тестування *in vivo* на щурах. Однак ці дані про генотоксичність властиві фармакологічній активності сполуки (інгібування деполімеризації тубуліну) і спостерігались у лікарських засобах, що демонструють ту саму фармакологічну активність.

Кабазитаксел не впливав на показники спарювання та фертильність щурів-самців, які отримали лікування. Однак під час досліджень токсичності повторних доз у щурів спостерігалася дегенерація сім'яних пухирців та атрофія насінних каналців у яєчках, а у собак спостерігалася дегенерація яєчок (мінімальний некроз одноклітинного епітелію в придатку яєчка). Рівень впливу у тварин був подібним або нижчим, ніж у людей, які отримували клінічно значущі дози кабазитакселу.

Індукована кабазитакселом ембріофетальна токсичність у самок щурів, які отримали внутрішньовенне лікування один раз на день, починаючи з 6 по 17 день вагітності, пов'язана з токсичністю для матері та виражалася у смертності плода та зменшенні середньої ваги плода, пов'язаної із затримкою утворення кісткової тканини. Рівень впливу у тварин була нижчою, ніж той, що спостерігаються у людей, які отримують клінічно значущі дози кабазитакселу. Кабазитаксел проникав через плацентарний бар'єр у щурів.

У щурів кабазитаксел та його метаболіти виділяються з материнським молоком у кількості до 1,5% введеної дози протягом 24 годин.

Оцінювання ризику для навколишнього середовища

Результати досліджень з оцінювання ризику для навколишнього середовища показали, що застосування кабазитакселу не спричиняє значного ризику для водного середовища (див. розділ 6.6, де наведено інформацію щодо утилізації невикористаного препарату).

6 ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Список допоміжних речовин

Полісорбат 80
Кислота лимонна
Безводний етанол

6.2 Несумісність

Лікарський засіб не повинен змішуватися з іншими лікарськими засобами крім тих, що вказані в розділі 6.6.

Для введення препарату забороняється використовувати інфузійні контейнери, виготовлені з ПВХ, та інфузійні системи, виготовлені з поліуретану.

6.3 Термін придатності

Нерозпакований флакон

3 роки

Після відкриття

Кожен флакон призначений для одноразового використання та його слід використати негайно після відкриття. Якщо препарат не використали одразу ж після відкриття, то відповідальність за тривалість та умови зберігання відкритих флаконів несе користувач.

Після остаточного розведення у пакеті/флаконі для інфузій

Показано, що інфузійний розчин залишався хімічно та фізично стабільним упродовж 8 годин (включаючи 1 годину інфузії) за умови зберігання при температурі навколишнього середовища (15°C – 30°C) і впродовж 48 годин при зберіганні інфузійного розчину охолодженим (включаючи 1 годину інфузії).

З точки зору мікробіології інфузійний розчин слід використати негайно. Якщо його не використали негайно після приготування, то відповідальність за тривалість та умови зберігання несе користувач. Зазвичай його можна зберігати протягом не більше 24 годин при температурі +2C – +8 °C, окрім випадків, коли розведення відбувалось у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

6.4 Спеціальні заходи щодо зберігання

Цей лікарський засіб не вимагає особливих температурних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Умови зберігання після розведення лікарського засобу див. у розділі 6.3.

6.5 Опис та вміст контейнеру

3 мл концентрату у 6-міліметровому прозорому трубчастому скляному флаконі (тип I), закритому за допомогою 20-міліметрової сірої силіконізованої гумової пробки (тип I) з тефлоновою плівкою на поверхні кришки та запаяною герметичною алюмінієвою кришкою, закритою фіолетовим пластиковим ковпачком типу «flip-off» .

Кожна картонна упаковка містить один флакон для одноразового використання.

6.6 Спеціальні заходи безпеки щодо утилізації та інших видів маніпуляцій

Кабазитаксел повинен готуватися та вводитися лише персоналом, що пройшов навчання з роботи з цитотоксичними речовинами. Вагітні працівники не повинні допускатися до роботи з лікарським засобом. Як і для будь якого іншого протипухлинного засобу, слід дотримуватися обережності при роботі та приготуванні розчинів кабазитакселу, враховуючи використання герметизуючих пристроїв, засобів індивідуального захисту (наприклад, рукавички) та процедури підготовки. Якщо кабазитаксел на будь-якому етапі роботи з ним котнактує зі шкірою, слід негайно та ретельно змити його водою з милом. У разі потрапляння на слизові оболонки негайно та ретельно промити їх водою.

Підготування для внутрішньовенного введення

ЗАБОРОНЯЄТЬСЯ використовувати лікарський препарат разом з іншими лікарськими засобами, що містять кабазитаксел в іншій концентрації. Препарат Кабазитаксел Аккорд містить 20 мг/мл кабазитакселу (щонайменше 3 мл номінального об'єму).

Кожен флакон одноразовий і повинен бути використаний негайно. Від будь-якого невикористаного розчину необхідно позбавитись. Для введення призначеної дози може знадобитися більше одного флакона препарату Кабазитаксел Аккорд.

Для приготування розчину для інфузії процес розведення повинен проводитися у асептичних умовах.

Приготування розчину для інфузії

Етап 1

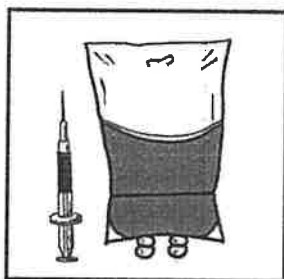
В асептичних умовах за допомогою градуйованого шприца з голкою наберіть необхідну кількість препарату Кабазитаксел Аккорд. Наприклад, для дози з 45 мг кабазитакселу знадобиться 2,25 мл препарату Кабазитаксел Аккорд.



Концентрат 20 мг/мл

Етап 2

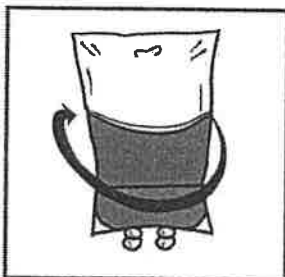
Введіть в стерильний контейнер, що не містить ПВХ, в якому знаходиться розчин для інфузій: 5% розчин глюкози або 9 мг/мл (0,9%) хлориду натрію. Концентрація інфузійного розчину повинна бути від 0,10 мг/мл до 0,26 мг/мл.



Необхідна кількість концентрату Розчин для інфузій: 5% розчин глюкози або 9 мг/мл (0,9%) хлориду натрію

Етап 3

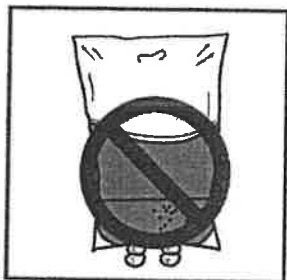
Витягніть шприц та обережно перемішайте вміст інфузійного пакета або флакона, погойдуючи його в руках. Інфузійний розчин повинен бути однорідним та прозорим.



Етап 4

Перед застосуванням цього розчину для інфузій, як і всіх парентеральних лікарських засобів, необхідно оглянути його візуально. Якщо розчин є перенасиченим, то через деякий час в

ньому можуть сформуватися кристали. У цьому випадку розчин не слід застосовувати та потрібно його позбутися.



Розчин для інфузій має бути використаний одразу. Однак при дотриманні умов зберігання, описаних у розділі 6.3, розчин є придатним до застосування протягом ще деякого періоду часу.

Під час виконання інфузії рекомендується використовувати вбудований фільтр з номінальним діаметром пор 0,22 мкм (який також можуть вказувати як 0,2 мкм).

Не слід використовувати інфузійні контейнери, що містять ПВХ, або інфузійні системи, що містять поліуретан, для приготування та введення кабазитакселу.

Забороняється змішувати кабазитаксел з будь-якими іншими лікарськими засобами, окрім зазначених вище.

Весь невикористаний об'єм лікарського засобу або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

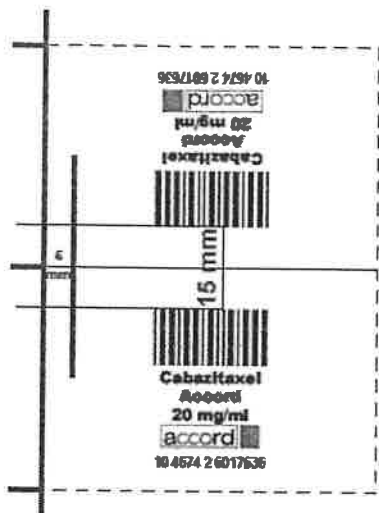
EU/1/20/1448/001

9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО ПОСВІДЧЕННЯ/ПРОДОВЖЕННЯ СТРОКУ ДІЇ ПОСВІДЧЕННЯ

Дата видачі першого посвідчення: 28 серпня 2020 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальну інформацію щодо лікарського засобу можна переглянути на вебсайті Європейської агенції з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>



КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. *[Signature]*

Poliish

accord

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
Cabazitaxel Accord 20 mg/ml
koncentrat do sporządzania
roztworu do infuzji
 kabazytaksel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cabazitaxel Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cabazitaxel Accord
3. Jak stosować lek Cabazitaxel Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cabazitaxel Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cabazitaxel Accord i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to Cabazitaxel Accord. Nazwa zwyczajowa to kabazytaksel. Należy on do grupy leków zwanych „taksanami”, które są stosowane w leczeniu raka.

Lek Cabazitaxel Accord stosuje się w leczeniu raka gruczołu krokowego (prostaty) u dorosłych mężczyzn, gdy stwierdzono postęp choroby po zastosowaniu innej chemioterapii. Lek działa poprzez zatrzymanie wzrostu i podziału komórek.

Częścią leczenia jest również codzienne, doustne przyjmowanie kortykosteroidu (prednizon lub prednizolon). Należy zwrócić się do lekarza w celu uzyskania informacji na temat tego leku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cabazitaxel Accord

Kiedy nie stosować leku Cabazitaxel Accord

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kabazytaksel, inne taksany lub polisorbát 80 lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli liczba białych krwinek jest za mała (liczba neutrofilów mniejsza lub równa 1500/mm³).
- Jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jeśli pacjent otrzymał ostatnio lub ma otrzymać szczepionkę przeciwko żółtej febrze.

Nie należy przyjmować leku Cabazitaxel Accord, jeżeli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Cabazitaxel Accord.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed każdym podaniem leku Cabazitaxel Accord przeprowadza się badania krwi pacjenta, aby sprawdzić, czy liczba komórek krwi oraz czynność wątroby i nerek są odpowiednie do podania leku Cabazitaxel Accord.

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku:

- Wystąpienia gorączki. Podczas stosowania leku Cabazitaxel Accord istnieje prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby białych krwinek. Lekarz będzie badał krew i monitorował ogólny stan pacjenta w kierunku wystąpienia objawów zakażenia. Może także

- zlecić zastosowanie innych leków w celu utrzymania prawidłowej liczby białych krwinek. U pacjentów z niskimi parametrami morfologii krwi mogą pojawić się zakażenia zagrażające życiu. Najwcześniejszym objawem zakażenia może być gorączka, dlatego jeżeli wystąpi, należy natychmiast poinformować lekarza.
- Wcześniejszego występowania jakichkolwiek uczuleń (alergii). Podczas stosowania leku Cabazitaxel Accord mogą wystąpić ciężkie reakcje uczuleniowe.
- Wystąpienia ciężkiej lub długotrwałej biegunki, nudności lub wymiotów. Wszystkie z wymienionych objawów mogą prowadzić do ciężkiego odwodnienia. Mogą także wymagać leczenia.
- Uczucia drętwienia, mrowienia, pieczenia lub zmniejszenia czucia w dłoniach lub stopach.
- Wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia z jelit, zmiany zabarwienia stolca lub bólu brzucha. Jeśli krwawienie lub ból są ciężkie, lekarz zakończy leczenie lekiem Cabazitaxel Accord. Wynika to z tego, że lek Cabazitaxel Accord może zwiększać ryzyko krwawień lub przedziurawienia ściany jelit.
- Zaburzeń nerek.
- Wystąpienia zażółcenia skóry i oczu, ciemnej barwy moczu, silnych nudności (mdłości) lub wymiotów, które mogą być objawami choroby wątroby
- Znacznego zwiększenia lub zmniejszenia objętości moczu wydalanego w ciągu doby.
- Pojawienia się krwi w moczu.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta. Lekarz może zmniejszyć dawkę leku Cabazitaxel Accord albo przerwać leczenie.

Lek Cabazitaxel Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Wynika to stąd, że niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Cabazitaxel Accord albo lek Cabazitaxel Accord może wpływać na działanie innych leków. Dotyczy to następujących leków:

- ketokonazol, ryfampicyna (leki stosowane w leczeniu zakażeń);
- karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina (leki stosowane w leczeniu drgawek);
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (ziołowy lek na depresję i inne stany);
- statyny (jak na przykład symwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna lub prawastatyna) (leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi);
- walsartan (lek stosowany w leczeniu nadciśnienia);
- repaglinid (lek stosowany w leczeniu cukrzycy).

Przed podaniem się szczepieniom, należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Cabazitaxel Accord.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Leku Cabazitaxel Accord nie powinny stosować kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Nie należy stosować leku Cabazitaxel Accord podczas karmienia piersią.

Pacjent powinien używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych, jeżeli jego partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę. Lek Cabazitaxel Accord może być obecny w nasieniu i może wpływać na płód. Pacjenci przyjmujący lek Cabazitaxel Accord nie powinni zostawać ojcami w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia, a przed rozpoczęciem leczenia powinni poradzić się w sprawie przechowywania swojego nasienia, ponieważ lek Cabazitaxel Accord może zmieniać płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku może pojawić się uczucie zmęczenia lub zawroty głowy. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn ani posługiwać się narzędziami do czasu ustąpienia tych objawów.

Cabazitaxel Accord zawiera etanol (alkohol)

Ten lek zawiera 1185 mg alkoholu (etanolu) w każdej fiolece, co jest równoważne 395 mg/ml. Ilość alkoholu w każdej fiolece tego leku jest równoważna 30 ml piwa lub 12 ml wina. Ilość alkoholu w tym leku prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na dorosłych i młodzież, a jego działanie u dzieci prawdopodobnie nie będzie

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І.

zauważalne. Może powodować pewne działania u młodszych dzieci, na przykład uczucie senności.

Alkohol w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak stosować lek Cabazitaxel Accord

Instrukcja stosowania

Przed zastosowaniem leku Cabazitaxel Accord pacjentom podaje się leki przeciwcukrzycowe, aby zmniejszyć ryzyko reakcji alergicznych.

- Lek Cabazitaxel Accord jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Lek Cabazitaxel Accord musi być odpowiednio przygotowany (rozcieńczony) przed podaniem. W tej ulotce znajdują się praktyczne informacje dla lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów dotyczące obchodzenia się z lekiem Cabazitaxel Accord i sposobu jego podawania.
- Lek Cabazitaxel Accord podaje się w szpitalu w postaci kroplówki (infuzja) trwającej około godziny do jednej z żył pacjenta (podanie dożylnie).
- Elementem leczenia jest również codzienne, doustne przyjmowanie przez pacjenta kortykosteroidu (prednizon lub prednizolon).

Dawka i częstość stosowania

- Zwykle stosowana dawka zależy od powierzchni ciała pacjenta. Lekarz dokonuje obliczenia pola powierzchni ciała pacjenta w metrach kwadratowych (m^2) i na tej podstawie określa wielkość dawki do podania.
- Infuzji dokonuje się zwykle co 3 tygodnie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz prowadzący powinien omówić z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśnić ryzyko i korzyści wynikające z leczenia.

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

- Gorączka (wysoka temperatura ciała). Występuje bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób).
- Ciężka utrata płynów z organizmu (odwodnienie). Występuje często (może dotyczyć do 1 na 10 osób). Odwodnienie może wystąpić w wyniku ciężkiej lub długotrwałej biegunki, gorączki albo wymiotów.
- Silny ból brzucha lub ból brzucha, który nie przechodzi. Objawy te mogą wystąpić, jeśli pacjent ma przedziurawiony żołądek, przetyk lub jelito (perforacja przewodu pokarmowego). Może to doprowadzić do zgonu.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta.

Inne działania niepożądane:

- Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
 - zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) lub białych krwinek (ważnych dla zwalczania zakażeń)
 - zmniejszenie liczby płytek krwi (co zwiększa ryzyko krwawienia)
 - utrata apetytu (jadłowstręt)
 - podrażnienie żołądka, w tym nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia
 - ból pleców
 - obecność krwi w moczu
 - uczucie zmęczenia, osłabienie lub brak energii.

Romanian

accord

Prospect: Informații pentru pacient Cabazitaxel Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cabazitaxel

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cabazitaxel Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Cabazitaxel Accord
3. Cum să utilizați Cabazitaxel Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cabazitaxel Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cabazitaxel Accord și pentru ce se utilizează

Numele acestui medicament este Cabazitaxel Accord. Denumirea sa comună este cabazitaxel. El aparține unui grup de medicamente denumite „taxani”, utilizate pentru a trata cancerul.

Cabazitaxel Accord este utilizat pentru a trata adulții cu cancer de prostată care a progresat după alt tratament chimioterapic. El acționează prin oprirea creșterii și multiplicării celulelor.

De asemenea, ca parte a tratamentului dumneavoastră, veți lua pe cale orală, în fiecare zi, un medicament corticosteroid (prednison sau prednizolon). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru informații privind acest al doilea medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Cabazitaxel Accord

Nu utilizați Cabazitaxel Accord dacă:

- sunteți alergic (hipersensibil) la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbitat 80 sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6),
- numărul de celule albe din sângele dumneavoastră este prea mic (numărul de neutrofile mai mic sau egal cu $1500/mm^3$),
- aveți funcția ficatului afectată sever,
- vi s-a administrat recent sau urmează să vi se administreze un vaccin împotriva febrei galbene.

Nu trebuie să vi se administreze tratament cu Cabazitaxel Accord dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Cabazitaxel Accord.

Atenționări și precauții

Înainte fiecărei administrări de Cabazitaxel Accord, trebuie să vi se efectueze analize de sânge pentru a se verifica dacă aveți un număr suficient de celule sanguine, iar ficatul și rinichii dumneavoastră funcționează suficient de bine pentru a urma tratamentul cu Cabazitaxel Accord.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă:

- aveți febră. În timpul tratamentului cu Cabazitaxel Accord este mult mai probabil ca numărul de celule albe din sângele

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

dumneavoastră să scadă. Medicul dumneavoastră va monitoriza rezultatele analizelor din sângele dumneavoastră și starea dumneavoastră generală pentru a identifica semne de infecție. Acesta vă poate recomanda alte medicamente pentru a menține numărul celulelor din sângele dumneavoastră. Persoanele cu număr scăzut al celulelor din sânge pot face infecții care pun viața în pericol. Cel mai precoce semn de infecție poate fi febra, prin urmare, dacă prezentați febră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- ați avut vreodată orice tip de alergie. În timpul tratamentului cu Cabazitaxel Accord pot să apară reacții alergice grave.
- aveți diaree severă sau aveți diaree care durează de multă vreme, aveți senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături). Oricare dintre aceste evenimente poate determina deshidratare severă. Medicul dumneavoastră va putea considera necesar să vă trateze.
- aveți senzație de amorțeli, fumițătură, arsură sau sensibilitate scăzută la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- aveți orice probleme de sângerare la nivelul intestinului sau modificări de culoare a scaunului sau dureri de stomac. Dacă sângerarea sau durerile sunt severe, medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu Cabazitaxel Accord, deoarece Cabazitaxel Accord poate crește riscul de sângerare sau de apariție a unor găuri în penetele intestinului.
- aveți probleme cu rinichii.
- apar îngălbenire a pielii și a ochilor, urină închisă la culoare, greață (senzație de rău) sau vărsături severe, deoarece pot fi semne sau simptome ale unor probleme cu ficatul.
- prezentați o creștere sau scădere semnificativă a volumului urinar zilnic.
- prezentați sânge în urină.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate micșora doza de Cabazitaxel Accord sau poate opri tratamentul.

Cabazitaxel Accord împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar, deoarece unele medicamente pot influența modul în care acționează Cabazitaxel Accord sau Cabazitaxel Accord poate influența modul în care acționează alte medicamente. Aceste medicamente includ următoarele:

- ketoconazol, rifampicină (pentru infecții);
- carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină (pentru convulsii);
- preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (remediul naturist pentru depresie și alte afecțiuni);
- statine (cum sunt simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina sau pravastatina) (pentru scăderea colesterolului din sângele dumneavoastră);
- valsartan (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale);
- repaglinidă (pentru tratamentul diabetului zaharat).

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra vaccinuri în timpul tratamentului cu Cabazitaxel Accord.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Cabazitaxel Accord nu trebuie utilizat la gravide sau la femei aflate la vârsta fertilității care nu utilizează metode contraceptive.

Cabazitaxel Accord nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Utilizați un prezervativ în timpul actului sexual dacă partenera dumneavoastră este sau ar putea rămâne gravidă. Cabazitaxel Accord poate fi prezent în spermă și poate afecta fătul. Sunteți sfătuiți să nu încercați să procreați în timpul tratamentului și până la 8 luni după tratament și să cereți sfatul privind conservarea

spermei înainte de tratament, deoarece Cabazitaxel Accord poate afecta fertilitatea la bărbați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vă puteți simți obosit sau amețit în timpul tratamentului cu acest medicament. Dacă acest lucru se întâmplă, nu conduceți vehicule sau folosiți orice unelte sau utilaje, înainte de a vă simți mai bine.

Cabazitaxel Accord conține etanol (alcool etilic)

Acest medicament conține 1185 mg de alcool (etanol) echivalent cu 395 mg/ml.

Conținutul per flacon din acest medicament este echivalent cu 30 ml de bere sau 12 ml de vin.

Conținutul de alcool din acest medicament nu determină efecte la adulți și adolescenți, iar efectele la copii nu par a fi semnificative. Poate determina anumite efecte la copiii mici, de exemplu senzație de somnolență.

Alcoolul din acest medicament poate influența efectele altor medicamente. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă aveți dependență de alcool, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament poate fi nociv persoanelor care suferă de alcoolism.

A se lua în considerare în cazul femeilor gravide sau care alăptează, al copiilor și al grupelor cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

3. Cum să utilizați Cabazitaxel Accord

Instrucțiuni de utilizare

Înainte de a utiliza Cabazitaxel Accord vi se vor administra medicamente împotriva alergiilor pentru a reduce riscul de reacții alergice.

- Cabazitaxel Accord vă va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală.
- Cabazitaxel Accord trebuie preparat (dăruit) înainte de administrare. În acest prospect sunt furnizate informații practice pentru medici, asistente medicale și farmacisti privind manipularea și administrarea Cabazitaxel Accord.
- Cabazitaxel Accord vă va fi administrat în spital prin picurare (perfuzie) într-o venă (administrare intravenoasă) timp de aproximativ o oră.

- De asemenea, ca parte a tratamentului dumneavoastră, veți lua un medicament corticosteroid (prednison sau prednisolon) pe cale orală, în fiecare zi.

Cât de mult și cât de des vi se va administra tratamentul

- Doza uzuală depinde de suprafața dumneavoastră corporală. Medicul dumneavoastră vă va calcula aria suprafeței corporale în metri pătrați (m²) și va determina doza care trebuie să vi se administreze.
- În mod obișnuit, vi se va administra o perfuzie la interval de 3 săptămâni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica potențialele riscuri și beneficiile ale tratamentului dumneavoastră.

Czech

accord

Příbalová informace: informace pro pacienta
Cabazitaxel Accord 20 mg/ml
 koncentrát pro infuzní roztok
 cabazitaxelum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cabazitaxel Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cabazitaxel Accord podán
3. Jak se přípravek Cabazitaxel Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cabazitaxel Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cabazitaxel Accord a k čemu se používá

Váš léčivý přípravek se jmenuje Cabazitaxel Accord. Léčivá látka se nazývá kabazitaxel. Patří do skupiny léčiv nazývaných „taxany“, které se používají k léčbě nádorových onemocnění.

Přípravek Cabazitaxel Accord se používá k léčbě zhoubného onemocnění prostaty u dospělých, které pokračuje i po jiné chemoterapii. Přípravek brání růstu a množení buněk.

Jako součást léčby budete také užívat kortikosteroid (prednison nebo prednisonol), který se užívá ústy jednou denně. Požádejte svého lékaře, aby Vám o tomto léku podal více informací.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cabazitaxel Accord podán

Nepoužívejte přípravek Cabazitaxel Accord

- jestliže jste alergický na kabazitaxel, na jiné taxany, na polysorbát 80 nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud máte příliš nízký počet bílých krvinek (počet neutrofilů menší nebo roven 1500 buněk/mm³),
- máte-li těžkou poruchu funkce jater,
- pokud jste v nedávné době dostal nebo dostanete očkování proti žluté zimnici.

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného, nesmíte používat přípravek Cabazitaxel Accord. Pokud si nejste jistý, poraďte se před používáním přípravku Cabazitaxel Accord s lékařem.

Upozornění a opatření

Před zahájením léčby přípravkem Cabazitaxel Accord podstoupíte krevní testy, kterými se ověří, že máte dostatek krevních buněk a dostatečně funkce jater a ledvin, aby Vám mohl být přípravek Cabazitaxel Accord podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

- **ihned informujte svého lékaře, pokud:**
 - máte horečku. Během léčby přípravkem Cabazitaxel Accord je pravděpodobnější, že se Vám sníží počet krevních buněk. Lékař bude kontrolovat krev a obecné příznaky infekce. Může Vám podat další léky, které slouží k udržování počtu krevních buněk. U lidí s nízkým počtem buněk v krvi může dojít k život ohrožujícím

infekcím. Nejčastějším příznakem infekce může být horečka, proto v případě jejího výskytu neprodleně informujte lékaře.

- **jste někdy měl jakoukoli alergii.** V průběhu léčby přípravkem Cabazitaxel Accord se mohou objevit závažné alergické reakce.
- **trpíte závažným nebo dlouhotrvajícím průjmem, necítíte se dobře (pocit na zvracení) nebo zvracíte.** Všechny tyto příznaky mohou zapříčinit vážnou dehydrataci. Lékař Vám může podat léky.
- **máte pocit znecitlivění, mravenčení, pálení nebo snížené citlivosti v ruce nebo nohou.**
- **máte jakékoli problémy s krvácením ze střev nebo změny zbarvení stolice nebo bolesti břicha.** Jestliže je krvácení nebo bolest vážná, lékař léčbu přípravkem Cabazitaxel Accord ukončí. Je to kvůli tomu, že přípravek Cabazitaxel Accord může zvyšovat riziko krvácení nebo proděravění střevní stěny.
- **máte problémy s ledvinami.**
- **máte nazlouhlou kůži nebo oči, tmavnutí moči, pociťujete silný pocit na zvracení nebo zvracíte, jelikož se může jednat o příznaky onemocnění jater.**
- **zaznamenáte jakékoli významné zvýšení nebo snížení objemu moči vyloučené za den.**
- **máte krev v moči.**

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného, ihned informujte svého lékaře. Lékař může snížit dávkování přípravku Cabazitaxel Accord nebo léčbu ukončit.

Další léčivé přípravky a přípravek Cabazitaxel Accord

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to kvůli tomu, že některé léky mohou ovlivnit způsob účinku přípravku Cabazitaxel Accord, nebo přípravek Cabazitaxel Accord může mít vliv na jiné léky, které užíváte.

Tyto léky zahrnují:

- ketokonazol, rifampicin (k léčbě infekcí),
- karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin (k léčbě záchvatů křečí),
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek k léčbě deprese a jiných onemocnění),
- statiny (jako je simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin nebo pravastatin) (ke snížení hladiny cholesterolu v krvi),
- valsartan (k léčbě vysokého krevního tlaku),
- repaglinid (k léčbě cukrovky).

Jestliže jste léčen přípravkem Cabazitaxel Accord, poraďte se s lékařem dříve, než podstoupíte očkování.

Těhotenství, kojení a plodnost

Kabazitaxel nesmí používat těhotná ženy a ženy v plodném věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kabazitaxel nesmí být podáván v období kojení.

Pokud je Vaše partnerka těhotná nebo by mohla otěhotnět, používejte během pohlavního styku kondom. Přípravek Cabazitaxel Accord se může vyskytnout ve spermatu a může mít vliv na plod. Během léčby a ještě 6 měsíců po léčbě nemáte počít dítě. Je vhodné se před léčbou poradit s lékařem o možnosti uchování spermatu, protože léčba přípravkem Cabazitaxel Accord může ovlivnit plodnost mužů.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při léčbě tímto přípravkem můžete cítit únavu nebo závrať. Pokud k tomu dojde, neříďte ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Cabazitaxel Accord obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 1185 mg alkoholu (ethanolu) v jedné lahvičce, což odpovídá 395 mg/ml. Množství v každé

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І.



lahvičce tohoto léku odpovídá 30 ml piva nebo 12 ml vína. Množství alkoholu v tomto léku pravděpodobně nebude mít vliv na dospělé a dospívající a jeho účinky u dětí pravděpodobně nebudou patrné. U mladších dětí může mít určité účinky, například pocit ospalosti.

Alkohol v tomto léku může změnit účinky jiných léků. Pokud užíváte jiné léky, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud jste závislý na alkoholu, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Cabazitaxel Accord používá

Návod k použití

Ke snížení rizika alergických reakcí Vám bude před přípravkem Cabazitaxel Accord podán léčivý přípravek proti alergii.

- Přípravek Cabazitaxel Accord Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.
- Před aplikací se přípravek Cabazitaxel Accord musí připravit (naředít). Praktické informace pro lékaře, sestry a zdravotnické pracovníky týkající se zacházení s přípravkem a jeho podávání jsou uvedeny na konci této příbalové informace.
- Přípravek Cabazitaxel Accord Vám bude podán v nemocnici, nitrožilně (intravenózní podání) a infuze bude trvat přibližně hodinu.
- V rámci léčby také dostanete kortikosteroid (prednison nebo prednisolon), který budete užívat jednou denně ústy.

Kolik přípravku a jak často se používá

- Obvyklá dávka závisí na velikosti povrchu Vašeho těla. Lékař povrch vypočítá v metrech čtverečních (m²) a rozhodne, jakou dávku budete dostávat.
- Obvykle budete dostávat jednu infuzi každé 3 týdny.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař o tom s Vámi bude mluvit a vysvětlí Vám potenciální rizika i přínosy plynoucí z léčby.

Okamžitě vyhledejte lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

- horečka (vysoká teplota). Je častá (může postihnout až 1 osobu z 10).
- velká ztráta tělesných tekutin (dehydratace). Je častá (může postihnout až 1 osobu z 10). K dehydrataci může dojít, pokud máte těžký nebo dlouhotrvající průjem, horečku nebo zvrácení.
- silná bolest břicha nebo bolest břicha, která neustupuje. Může se objevit v případech, kdy došlo k proděravění stěny žaludku, jícnu, tenkého nebo tlustého střeva (tzv. gastrointestinální perforace). Může vést k úmrtí.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, okamžitě informujte lékaře.

Další nežádoucí účinky jsou následující:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (jsou důležitá pro obranu proti infekcím)
- pokles počtu krevních destiček (projevuje se zvýšeným rizikem krvácení)



КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

Informație prețzaznate wylącznie dla pracowników opieki zdrowotnej:

PRAKTYCZNE INFORMACJE DLA LEKARZY I PRACOWNIKÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ DOTYCZĄCE PRZYGOTOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI, PODAWANIA GO I OBCHODZENIA SIĘ Z NIM

Poniższa informacja stanowi uzupełnienie punktu 3 i 5 dla użytkownika.
Przed przygotowaniem roztworu do infuzji należy przeczytać cały opis przedstawionej procedury.

Niezgodności farmaceutyczne
Nie mieszaj tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz produktów używanych do rozcieńczenia.

Okres ważności i specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Dotyczy opakowania produktu leczniczego Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu
Każda folia przeznaczona jest do użytku jednorazowego i jej zawartość należy zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym

wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Po ostatecznym rozcieńczeniu w worku i (lub) butelce do infuzji
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji przez okres 8 godzin w temperaturze otoczenia (15°C-30°C), włączając czas infuzji wynoszący 1 godzinę oraz przez 48 godzin w warunkach chłodniczych, włączając czas infuzji wynoszący 1 godzinę.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania i zwykle czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, jeśli rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Cabazitaxel Accord i przygotowywania jego roztworów, biorąc pod uwagę użycie wyposażenia ograniczającego ekspozycję na produkt leczniczy, środków ochrony osobistej (np. rękawiczki) i procedur przygotowywania produktu leczniczego do użycia. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Cabazitaxel Accord ze skórą na dowolnym etapie obchodzenia się z nim, należy natychmiast dokładnie umyć zanieczyszczone miejsce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord powinien być przygotowywany i podawany jedynie przez personel przeszkolony w obchodzeniu się z substancjami cytotoksycznymi. Kobiety w ciąży należą do personelu nie powinny mieć kontaktu z produktem leczniczym.

Etapy przygotowywania
Produktu NIE NALEŻY mieszać z innymi produktami leczniczymi zawierającymi kabazitaxel o innym siębieniu. Produkt Cabazitaxel Accord zawiera 20 mg/ml kabazitaxelu (co najmniej 3 ml w podaniu).

Każda folia przeznaczona jest do użytku jednorazowego i jej zawartość należy zużyć natychmiast. Pozostałość niewykorzystanego roztworu usunąć.
Do podania przepisanej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej folii produktu Cabazitaxel Accord.

Proces rozcieńczenia musi być przeprowadzony w sposób aseptyczny w celu przygotowania roztworu do infuzji.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

INFORMAȚII PRACTICE PENTRU MEDICII ȘI PROFESIONIȘTI DIN DOMENIUL SĂNĂȚĂȚII PRIVIND PREPARAREA, ADMINISTRAREA ȘI MANIPULAREA CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml KONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ

Aceste informații completează punctele 3 și 5 pentru utilizator.
Este important să citiți întregul conținut al acestei proceduri înainte de prepararea soluției perfuzabile.

Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor utilizate pentru diluare.

Perioada de valabilitate și precauții speciale pentru păstrare

Pentru cutia cu Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După deschidere

Fiecare flacon este de unică folosință și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluarea finală în pungă/flaconul de perfuzie

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru o perioadă de 8 ore, la temperatura camerei (15°C - 30°C), incluzând timpul de 1 oră alocat administrării perfuziei i.v. și pentru 48 ore la frigider, incluzând timpul de 1 oră alocat administrării perfuziei i.v.

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

Precauții privind prepararea și administrarea

Ca și în cazul altor medicamente antineoplazice, manipularea și prepararea soluției Cabazitaxel Accord trebuie efectuate cu prudență, luând în considerare utilizarea unor dispozitive de colectare echipamentului personal de protecție (de exemplu mănuși) și procedurile de preparare.
Dacă medicamentul Cabazitaxel Accord, în timpul oricărei etape a manipulării sale, ajunge în contact cu pielea, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun din abundență. Dacă ajunge în contact cu mucoasele, se recomandă spălarea imediată cu apă din abundență.

Cabazitaxel Accord trebuie preparat și administrat numai de personal instruit în manipularea medicamentelor citotoxice. Gravidele care fac parte din personalul medical nu trebuie să îl manipuleze.

Etapele preparării

A NU SE utilizează acest medicament împreună cu alte medicamente ce conțin cabazitaxel într-o concentrație diferită. Cabazitaxel Accord conține 20 mg/ml de cabazitaxel (volum extractibil cel puțin 3 ml).

Fiecare flacon este de unică folosință și trebuie utilizat imediat. Anunțați orice soluție neutralizată.

Pot fi necesare mai multe flacoane de Cabazitaxel Accord pentru a administra doza prescrisă.

Procesul de diluare trebuie efectuat print-o procedură aseptică pentru prepararea soluției pentru perfuzie.

Prepararea soluției perfuzabile

Pașul 2: A doua diluare (finală) pentru perfuzie

Pașul 1

Extrageți în mod aseptice volumul necesar de Cabazitaxel Accord (ce conține 20 mg/ml de cabazitaxel) cu o seringă gradată, prevăzută cu un ac. De exemplu o doză de 45 mg cabazitaxel necesită 2,25 ml de Cabazitaxel Accord.



Concentrat 20 mg/ml

Năstătoarele informații se irtina pouze pro zdravotnické pracovníky.

PRAKTIČKÉ INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE PŘÍPRAVY, PODÁNÍ A ZACHÁZENÍ S PŘÍPRAVKEM CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK

Tato informace uživatelé doplňuje bod 3 a 5.
Je důležité, abyste si před přípravou infuzního roztoku přečetli(a) celý postup.

Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou používány k ředění.

Doba použitelnosti a zvláštní opatření pro uchování

Pro balení přípravku Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po otevření

Jedna injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita okamžitě. Pokud není použita okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

Pro finální naředění v infuzním vakuu

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (15 °C - 30 °C) včetně jedné hodiny trvání infuze a 48 hodin při uchování v chladničce včetně 1 hodiny trvání infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Nemělo by být použito okamžitě, doba a podmínky uchování jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Příprava a podání přípravku - upozornění
Stejně jako při práci s ostatními cytostatiky je zapotřebí zachovávat zvýšenou opatrnost i při zacházení s přípravkem Cabazitaxel Accord a při přípravě roztoku, což znamená používat ochranné prostředky, osobní ochranné pomůcky (např. rukavice) a bezpečné postupy přípravy.

Dojde-li v kterékoli fázi přípravy roztoku přípravku Cabazitaxel Accord ke kontaktu přípravku s pokožkou, ihned důkladně omyjte postižené místo vodou a mydlem. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, okamžitě důkladně omyjte postižené místo vodou.

Přípravek Cabazitaxel Accord mohou připravovat a podávat pouze pracovníci vyškoleni pro práci s cytotoxickými látkami. S přípravkem nesmí manipulovat těhotné ženy.

Přípravné kroky
Nepoužívejte s jinými léčivými přípravky obsahujícími kabazitaxel s jinou koncentrací kabazitaxelu. Cabazitaxel Accord obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu (nejméně 3 ml aplikovatelného objemu).

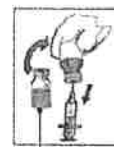
Jedna injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita okamžitě. Všechny nespolebovaný roztok zlikvidujte.
K podání předepsané dávky může být nutné použít více injekčních lahviček přípravku Cabazitaxel Accord.

Ředění pro přípravu infuzního roztoku se musí provádět v aseptických podmínkách.

Příprava infuzního roztoku

Krok 1

Pomocí kalibrované stříkačky z jehlou asepticky odeberte požadovaný objem přípravku Cabazitaxel Accord (který obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu). Příklad: pro dávku 45 mg kabazitaxelu bude zapotřebí 2,25 ml přípravku Cabazitaxel Accord.



Concentrat 20 mg/ml

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

• Ztráta chuti k jídlu (anorexie)

- žaludeční obtíže včetně pocitu na zvracení (nauzey), zvracení, průjmu nebo zácpy
- bolest zad
- krev v moči
- pocit únavy, slabosti nebo nedostatku energie.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- změny vnímání chuti
- dušnost
- kašel
- bolest břicha
- krátkodobé vypadávání vlasů (ve většině případů se objeví normální růst vlasů)
- bolest kloubů
- infekce močových cest
- snížení počtu bílých krvinek spolu s borečkou a infekcí
- pocit nečitlivosti, brnění, pálení nebo snížení citlivosti rukou a nohou
- závrať
- bolest hlavy
- pokles nebo zvýšení krevního tlaku
- nepříjemný pocit v žaludku, pálení žáhy nebo říhání
- bolest žaludku
- hemoroidy
- svalové křeče
- bolestivé nebo časté močení
- inkontinence moči
- onemocnění nebo problémy s ledvinami
- vřidky v ústech nebo na rtech
- infekce nebo riziko infekce
- vysoká hladina cukru v krvi
- nespavost
- menší než očekávaná ztráta tělesné hmotnosti
- pocit úzkosti
- abnormální pocity nebo ztráta citlivosti nebo bolest rukou a nohou
- potíže s udržáním rovnováhy
- rychlý nebo nepravděrný srdeční tep
- krvení sraženiny v dýchacích kóřkách nebo plicích
- pocit zarudnutí kůže
- bolest v ústech nebo v krku
- krvácení z konečníku
- nepříjemné pocity ve svalech, slabost nebo bolestivost
- otok v oblasti kotníků nebo otečlých nohou
- třesavka.
- pachu nehtů (změna barvy nehtů; nehty se mohou oddělovat).

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- nízká hladina draslíku v krvi
- zvonění v uších
- pocit horkosti na jazyce
- zčervenání kůže
- zánět močového měchýře, který se může objevit po provedení radiační terapie (léčbě ozařováním) (v důsledku jevu zvaného „radiační recit fenomén“)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- intersticiální plicní onemocnění (zánět plic způsobující kašel a obtíže při dýchání).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příloze informací. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cabazitaxel Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti.

uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po otevření

Jedna injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a po otevření musí být použita okamžitě. Pokud není použita okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

Po finálním naředění v infuzním vakuuřáku

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 30 °C) včetně jedné hodiny trvání infuze a 48 hodin při uchování v chladničce včetně 1 hodiny trvání infuze.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Likvidace

Všech nepoužitých přípravků nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace**Co přípravek Cabazitaxel Accord obsahuje**

Léčivou látkou je cabazitaxel. Jeden ml koncentrátu obsahuje cabazitaxel 20 mg. Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje cabazitaxel 60 mg.

Pomocnými látkami jsou polysorbát 80, kyselina citronová a bezvodý ethanol (viz bod „Přípravek Cabazitaxel Accord obsahuje ethanol (alkohol“).

Jak přípravek Cabazitaxel Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cabazitaxel Accord je koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Koncentrát je šedý bezbarvý až bílý až žlutý nebo nahnělý roztok. Dodává se v jednorázové injekční lahvičce s aplikovatelným objemem 3 ml koncentrátu v čtveřičkové lahvičce z bezbarvého skla.

Velikost balení:

Jedno balení obsahuje jednu jednorázovou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 0^a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200
Polsko

Tato příloha informace byla naposledy revidována v 05/2022.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.



Adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- febră (temperatură crescută a corpului). Aceasta este frecventă (poate apărea până la mult de 1 din 10 persoane).
- pierdere severă a lichidelor din organism (deshidratare). Aceasta este frecventă (poate apărea la 1 din 10 persoane). Poate să apară dacă aveți diaree severă sau diaree care durează de mult timp sau febră sau dacă aveți o stare de rău (vărsături).
- dureri severe de stomac sau dureri de stomac care nu trec. Pot să apară dacă aveți o gaură la nivelul stomacului, tubului prin care trec alimentele spre stomac, intestinului subțire sau intestinului gros (perforație gastro-intestinală). Aceasta poate duce la deces.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse includ:

- Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):
- scădere a numărului de celule roșii din sânge (anemie) sau celule albe din sânge (importante pentru combaterea infecțiilor)
 - scădere a numărului de plachete sanguine (care determină un risc crescut de sângerare)
 - pierdere a poftei de mâncare (anorexie)
 - disconfort gastric, incluzând senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături), diaree sau constipație
 - dureri de spate
 - sânge în urină
 - senzație de oboseală, slăbiciune sau lipsă de energie.

Frecvente (pot apărea la 1 din 10 persoane):

- modificări ale gustului
- senzație de lipsă de aer
- tuse
- durere abdominală
- cădere temporară a părului (în cele mai multe cazuri, creșterea normală a părului trebuie să se reia)
- dureri articulare
- infecții urinare
- scădere importantă a numărului celulelor albe din sânge, asociată cu febră și infecții
- senzație de amorțeală, fumișături, arsură sau sensibilitate scăzută la nivelul mâinilor și picioarelor
- amețeli
- dureri de cap
- insomnie
- senzație de disconfort la nivelul stomacului, arsuri în capul pieptului sau eructații (eliminarea a gazelor din stomac prin cavitatea bucală)
- dureri de stomac
- hemoroizi
- spasme musculare
- urinare dureroasă sau frecventă
- incontinență urinară
- boli sau probleme de rinichi
- ulcerații la nivelul gurii sau buzelor
- infecții sau risc de infecții
- creștere a valorii zahărului din sânge
- scădere a concentrației potasiului din sânge
- stare de confuzie mintală
- senzație de anxietate
- senzație anormală sau pierdere a sensibilității sau dureri la nivelul mâinilor și picioarelor
- tulburări de echilibru
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- cheaguri de sânge la nivelul picioarelor sau în plămâni
- înroșire trecătoare a pielii feței și gâtului
- dureri la nivelul gurii sau gâtului
- sângerare la nivelul anusului
- disconfort, slăbiciune sau durere musculară
- umflare la nivelul gleznelor sau picioarelor
- frisoane.
- afectare a unghiilor (vi se modifică culoarea unghiilor; posibilitate ca unghiile să se desprindă)

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 persoane):

- scădere a concentrației potasiului din sânge
- zgomote în urechi
- senzație de căldură la nivelul pielii
- înroșire a pielii
- inflamația vezicii urinare, care poate să apară atunci când vezica dumneavoastră a fost expusă anterior la tratament prin iradiere (cistită determinată de fenomenul de reactivare a efectului iradierii).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală pulmonară interstitală (inflamație a plămânilor care provoacă tuse și dificultăți la respirație).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul

Agenciei Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 7

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cabazitaxel Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După deschidere

Fiecare flacon este de unică folosință și trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare finală în punga/flaconul de perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru 8 ore, la temperatura camerei (între 15°C și 30°C), incluzând timpul de perfuzare intravenoasă de o oră, și pentru 48 ore în condițiile păstrării la frigider, incluzând timpul de perfuzare intravenoasă de o oră.

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

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cabazitaxel Accord

Substanța activă este cabazitaxelul. Un ml concentrat conține cabazitaxel 20 mg. Fiecare flacon de 3 ml conține cabazitaxel 60 mg.

Celelalte componente sunt polisorbit 80, acid citric și etanol anhidru (vezi pct. 2, „Cabazitaxel Accord conține etanol (alcoool etilic”).

Cum arată Cabazitaxel Accord și conținutul ambalajului Cabazitaxel Accord se prezintă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție incoloră până la galben pal sau galben-maroniu.

Este furnizat într-un flacon din sticlă incoloră de 6 ml, de unică

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

folosință cu un volum extractibil de 3 ml de concentrație.

Mărimea ambalajului:

Fiecare cutie conține un singur flacon destinat unei singure utilizări.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 8a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Spania
Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, Pabianice, 95-200
Polonia

Acest prospect a fost revizuit în 05/2022.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Romanian

Căsto (moze doțczyť do 1 na 10 oșob):

- zmanj odczuwania smaku
- dusznořć
- kaszel
- bół brzucha
- przemajajaca utrata wlosów (w większořci przypadków normalny wzrost wlosów powinien powrócić)
- bół stawów
- zakaźenie dróg moczowych
- brak białych krwinek związany z gorączką i zakaźeniem
- uczucie drętwienia, kłucia, pieczenia lub pogorszenie czucia w rękach i stopach
- zawroty głowy
- bół głowy
- zmniejszenie lub zwiększenie ciřnienia krwi
- uczucie dyskomfortu w żołądku, zgaga lub odbijanie
- bół żołądka
- guzki krwawnicze (hemoroidy)
- skurcze mięśni
- bół podczas oddawania moczu lub częste oddawanie moczu
- nietrzymanie moczu
- choroba nerek lub zaburzenia czynnořci nerek
- owrzodzenie ust lub warg
- zakaźenia lub ryzyko zakaźeni
- podwyższone stęzenie cukru we krwi
- bezsennořć
- splątanie
- uczucie lęku
- nieprawidłowe czucie, utrata czucia albo uczucie bólu w dloniach i stopach
- trudnořci w utrzymaniu równowagi
- szybkie lub nieregularne bicie serca
- zakrzep krwi w nogach lub płucach
- napadowe zaczerwienienie skóry
- bół jamy ustnej lub gardła
- krwawienie z odbytnicy
- zaczerwienienie skóry
- dyskomfort, osłbienie lub bóle mięśni
- obrzęk stóp lub nóg
- dreszcze.
- zaburzenia paznokci (zmiana koloru paznokci; paznokcie mogą się odkleić)

Niezbyt często (moze doțczyť do 1 na 100 oșob):

- obniźone stęzenie potasu we krwi
- dzwonięnie w uszach
- zaczerwienienie skóry
- zapalenie pęcherza moczowego, które moze pojawić się, jeźeli pacjent poddany był wcześniej radioterapii (zapalenie pęcherza moczowego spowodowane nawrotem objawów popromiennych).

Częstość nieznaną (nie moze być okreřlona na podstawie dostępnych danych):

- śródmiąźszowe nieinfekcyjne zapalenie płuc (zapalenie płuc powodujace kaszel i trudnořci z oddychaniem).

Zgłaszanie działań niepoźądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepoźądane, w tym wszelkie objawy niepoźądane niewymienione w tej ulotce, naleźy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Działań niepoźądane moźna zgłaszać bezpośrednio do Departament Monitorowania Niepoźądanych Działań Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
Pl-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Dzięki zgłaszaniu działań niepoźądanych moźna będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeřstwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cabazitaxel Accord

Lek naleźy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.



Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i naklejce na fiolce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu

Każda fiolka przeznaczona jest do użytku jednorazowego i jej zawartość należy zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Po ostatecznym rozcieńczeniu w worku i (lub) butelce do infuzji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji przez okres 8 godzin w temperaturze (15°C–30°C) oloczenia, włączając czas infuzji wynoszący 1 godzinę, oraz przez 48 godzin w warunkach chłodniczych, włączając czas infuzji wynoszący 1 godzinę.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania i zwykle czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C–8°C, chyba że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Cabazitaxel Accord

Substancją czynną leku jest kabazytaksel. Jeden mililitr koncentratu zawiera 20 mg kabazytakselu. Każda fiolka z 3 ml koncentratu zawiera 60 mg kabazytakselu.

Pozostałe składniki to: polisorbata 80, kwas cytrynowy i etanol bezwodny (patrz punkt 2 „Cabazitaxel Accord zawiera alkohol”).

Jak wygląda Cabazitaxel Accord i co zawiera opakowanie

Lek Cabazitaxel Accord jest koncentratem do sporządzenia roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).
Koncentrat jest przejrzystym, roztworem bezbarwnym lub o barwie od białozółtej do brązowozółtej.

Lek dostarczany jest we fiolce do jednorazowego użytku z przezroczystego szkła o pojemności 8 ml zawierającej 3 ml koncentratu do podania.

Wielkość opakowania:

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 8a planta, Barcelona
08038 Barcelona, Hiszpania

Wytwórca


Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice
Polska

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 05/2022.


Inne źródła informacji



Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>




КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Krok 2
Do sterilního infuzního vaku bez obsahu PVC obsahujícího buď 5% roztok glukosy nebo fyziologický roztok (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%)) vstříkněte odebraný objem. Koncentrace infuzního roztoku má být mezi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml.




 Příslušná množství koncentrací.
  Roztok 5% glukosy nebo 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) pro infuzi.

Krok 3
Vyjměte stříkačku a manuálně, rotačním pohybem, promíchejte obsah infuzního vaku nebo láhve. Infuzní roztok je čirý bezbarvý roztok.



Krok 4
Stejně jako ostatní parenterální přípravky je nutné připravený roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Protože je infuzní roztok supersaturovaný, může po delší době krystalizovat. V tomto případě se roztok nesmí použít a je zapotřebí jej zlikvidovat.



Infuzní roztok má být použit okamžitě. Informace týkající se doby použitelnosti a zvláštních opatření pro uchovávání jsou uvedeny výše.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Způsob podání

Přípravek Cabazitaxel Accord se podává ve formě jednohodinové infuze.

Během podávání se doporučuje použít in-line filtr o velikosti pórů 0,22 mikrometru (někdy se udává velikost 0,2 mikrometru).


Pro přípravu a podávání infuzního roztoku nepoužívejte infuzní vaky z PVC nebo polyuretanové infuzní sady.



(6017636) Date: 14/06/2022, 18/06/2022

Note: Artwork requires symbol of Scissor & dotted line. Perforation is not requiring in the artwork.

Pasul 2


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



 Cantitate necesară de conținut.
  Soluție de glucoză 5% sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).


Pasul 3

Scoateti seringa și amestecați manual conținutul pungii sau flaconului de perfuzie, prin mișcări de rotație. Soluția perfuzabilă este o soluție incoloră limpede.



Pasul 4

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



Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Informațiile privind perioada de valabilitate și precauțiile speciale pentru păstrare sunt prezentate mai sus.

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


Mod de administrare

Cabazitaxel Accord se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de o oră.

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

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

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.



Przygotowanie roztworu do infuzji

Wstrzyknij 20 mg/ml

Etap 1
Za pomocą strzykawki z podziałką i przymocowaną igłą pobierz z zachowaniem jałowości wymaganą objętość produktu Cabazitaxel Accord (zawierającego 20 mg/ml kabazytakseku). Na przykład, dawka 45 mg kabazytakseku będzie wymagać podania 2,25 ml produktu Cabazitaxel Accord.

Etap 2
Wstrzyknij do jałowego worka, innego niż wykonany z PVC, zawierającego 5% roztwór glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chłorku do infuzji. Stężenie roztworu do infuzji powinno wynosić od 0,10 mg/ml do 0,26 mg/ml.



wymagana ilość koncentratu
Do roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chłorku do infuzji

Etap 3

Usunąć strzykawkę i wymieszać ręcznie zawartość worka lub butelki do infuzji, wykonując ruch kołysania. Roztwór do infuzji to przejrzysty, bezbarwny roztwór.

**Etap 4**

Tak jak w przypadku każdego produktu leczniczego do podawania pozajelitowego, otrzymany roztwór do infuzji należy obłączyć przed użyciem. Ponieważ roztwór do infuzji jest przesycony, w miarę upływu czasu może krystalizować. W takim przypadku roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.



Roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Informacje dotyczące okresu ważności i specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania podano powyżej.

Ważność

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord podaje się w postaci 1-godzinnej infuzji. Podczas podawania produktu leczniczego zaleca się stosować filtr o nominalnej wielkości porów 0,22 mikrona (określany także jako 0,2 mikrona), założony na zestawie do infuzji. Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego nie należy używać worków do infuzji wykonanych z PVC lub poluretanowych zestawów do infuzji.

39 4574 2 5012136

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg kabazytakselu.

Jedna fiolka z 3 ml koncentratu zawiera 60 mg kabazytakselu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt końcowy zawiera 395 mg/ml etanolu bezwodnego, a więc w każdej fiolce z 3 ml zawarte jest 1185 mg etanolu bezwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Koncentrat jest przejrzystym roztworem bezbarwnym lub o barwie od bladożółtej do brązowożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kabazytaksel należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Produkt leczniczy można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem kabazytakselu poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:

- lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania)
- kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz
- antagonist receptoru H₂ (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania) (patrz punkt 4.4).

Zaleca się stosować profilaktycznie leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby.

Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.

Dawkowanie

Zalecana dawka kabazytakselu wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia.

Dostosowanie dawki

Dawkę należy zmodyfikować, jeśli u pacjentów pojawią się następujące działania niepożądane (stopnie odnoszą się do klasyfikacji zdarzeń niepożądanych według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0]):

Tabela 1: Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących kabazytaksel

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
Długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia ≥ 3 , pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym G-CSF	Leczenie należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/mm ³ , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy bądź ustąpienia objawów oraz osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/mm ³ , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Biegunka stopnia ≥ 3 , albo biegunka utrzymująca się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym uzupełnienia niedoborów płynu i elektrolitów	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy bądź ustąpienia objawów, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Obwodowa neuropatia stopnia >2 .	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.

Jeśli u pacjentów nadal występują którekolwiek z opisanych działań niepożądanych po zastosowaniu dawki 20 mg/m² pc., należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki do 15 mg/m² pc. lub przerwanie leczenia kabazytaksel. Dane dotyczące pacjentów stosujących dawkę mniejszą niż 20 mg/m² pc. są ograniczone.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących silnymi induktorami lub silnymi inhibitorami CYP3A. Jednak jeśli pacjent wymaga jednoczesnego przyjmowania silnego inhibitora CYP3A, należy rozważyć zmniejszenie dawki kabazytakselu o 25% (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Szczególne grupy pacjentówZaburzenia czynności wątroby

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN) lub aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) $>1,5 \times$ GGN] należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu do 20 mg/m² pc. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania podczas podawania kabazytakselu.

Produktu Cabazitaxel Accord nie wolno podawać pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>1,5 \times$ GGN) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewymagających hemodializy. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ($CL_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ze względu na ich stan oraz ograniczone dane, należy zachować ostrożność podczas leczenia i uważnie ich monitorować w trakcie leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki kabazytakselu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz również punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Kabazytaksel nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kabazytakselu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt Cabazitaxel Accord przeznaczony jest do podawania dożylnego.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Nie należy używać worków infuzyjnych wykonanych z PVC i poliuretanowych zestawów do infuzji. Kabazytakselu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kabazytaksel, inne taksany, polisorbat 80 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Liczba neutrofilów poniżej $1500/\text{mm}^3$.
- Umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times \text{GGN}$).
- Jednoczesne szczepienie szczepionką przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Wszyscy pacjenci powinni otrzymać premedykację przed rozpoczęciem infuzji kabazytakselu (patrz punkt 4.2).

Należy ściśle obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszej i drugiej infuzji dożylny. Ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu infuzji dożylny kabazytakselu, należy zabezpieczyć dostępność pomieszczeń i wyposażenia niezbędnego do leczenia niedociśnienia i skurczu oskrzeli. Mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować uogólnioną wysypkę i (lub) rumień, niedociśnienie i skurcz oskrzeli. Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagają natychmiastowego przerwania infuzji kabazytakselu i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Należy przerwać stosowanie kabazytakselu u pacjentów, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Podczas stosowania produktu leczniczego może wystąpić zahamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się neutropenią, niedokrwistością, małopłytkowością lub pancytopenią (patrz poniżej „Ryzyko neutropenii” i „Niedokrwistość” w punkcie 4.4).

Ryzyko neutropenii

Pacjenci leczeni kabazytaksem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej (ang. ASCO, American Society of Clinical Oncology) i (lub) aktualnymi wytycznymi ośrodka prowadzącego leczenie, w celu zmniejszenia ryzyka lub opanowania powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużona neutropenia lub

zakażenie w przebiegu neutropenii). Pierwotną profilaktykę przy użyciu G-CSF należy rozważyć u pacjentów z cechami klinicznymi wysokiego ryzyka (wiek >65 lat, zły stan czynnościowy, wcześniejsze epizody gorączki neutropenicznej, rozległe obszary ciała poddane wcześniej napromienianiu, zły stan odżywienia lub inne ciężkie choroby współistniejące), które predysponują do zwiększenia powikłań wynikających z przedłużonej neutropenii. Wykazano, że zastosowanie G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii.

Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu kabazytakselu (patrz punkt 4.8). Niezbędne jest wykonywanie badań pełnej morfologii krwi, co tydzień podczas 1. cyklu leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem tak, aby w razie potrzeby można było dostosować dawkę.

Należy zmniejszyć dawkę w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub przedłużającej się neutropenii, pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.2).

Ponowne leczenie pacjentów można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy liczba neutrofilów powróci do poziomu $\geq 1500/\text{mm}^3$ (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia żołądka i jelit

Objawy takie jak ból i tkliwość brzucha, gorączka, uporczywe zaparcie, biegunka z towarzyszącą neutropenią lub bez mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności układu pokarmowego, którą należy niezwłocznie ocenić oraz leczyć. Może zajść konieczność odroczenia lub zaprzestania leczenia kabazytakselom.

Ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i odwodnienia

Jeśli u pacjentów wystąpi biegunka po podaniu kabazytakselu, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwbiegunkowymi. Należy podjąć odpowiednie czynności w celu przywrócenia stanu nawodnienia pacjentów. Biegunka może występować częściej u pacjentów, którzy uprzednio poddani byli napromienianiu okolicy brzucha i miednicy. Odwodnienie dotyczy częściej pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu ponownego nawodnienia pacjentów oraz monitorowania i skorygowania stężenia elektrolitów w surowicy krwi, szczególnie potasu. W przypadku biegunki stopnia ≥ 3 , może być konieczne odroczenie leczenia albo zmniejszenie dawki kabazytakselu (patrz punkt 4.2). Jeśli u pacjentów wystąpią nudności lub wymioty, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwwymiotnymi.

Ryzyko ciężkich zaburzeń żołądka i jelit

U pacjentów leczonych kabazytakselom zgłaszano krwotok z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażenną jelit, zapalenie jelita grubego, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów najbardziej zagrożonych wystąpieniem powikłań ze strony przewodu pokarmowego: u pacjentów z neutropenią, w podeszłym wieku, stosujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, leczenie przeciwpłytkowe, leczenie przeciwzakrzepowe, u pacjentów z uprzednią radioterapią miednicy lub u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego taką jak owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dyzestezje) i obwodowej neuropatii ruchowej. Pacjentów leczonych kabazytakselom należy pouczyć o konieczności poinformowania lekarza przed kontynuowaniem leczenia o wystąpieniu objawów neuropatii, takich jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie. Lekarz powinien ocenić obecność lub pogorszenie neuropatii przed każdym leczeniem. Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy objawów. Należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu z $25 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ do $20 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ w przypadku utrzymującej się neuropatii obwodowej stopnia >2 . (patrz punkt 4.2).

Niedokrwistość

Obserwowano występowanie niedokrwistości u pacjentów przyjmujących kabazytaksel (patrz punkt 4.8). Należy skontrolować wartość hemoglobiny i hematokrytu przed rozpoczęciem stosowania kabazytakselu oraz u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi

niedokrwistości lub utraty krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl i zastosować odpowiednie środki wynikające ze wskazań klinicznych.

Ryzyko niewydolności nerek

Opisywano zaburzenia czynności nerek w połączeniu z sepsą, ciężkim odwodnieniem spowodowanym biegunką, wymiotami oraz zaporową uropatią. Odnotowano niewydolność nerek, w tym przypadki zgonów. Jeśli powyższe objawy wystąpią, należy podjąć odpowiednie środki w celu określenia ich przyczyny oraz intensywnie leczyć pacjentów.

Podczas stosowania kabazytakselu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi każdej znaczącej zmiany objętości moczu wydalanego w ciągu doby. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, podczas wszystkich badań morfologii krwi oraz każdorazowo w przypadku zgłoszenia przez pacjenta zmiany objętości moczu. Należy przerwać stosowanie kabazytakselu w przypadku jakiegokolwiek zaburzenia czynności nerek prowadzącego do wystąpienia niewydolności nerek stopnia ≥ 3 , według CTCAE 4.0.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem (patrz punkt 4.8).

Jeżeli u pacjenta wystąpią lub nasilą się objawy niepożądane ze strony płuc, należy uważnie monitorować stan pacjenta, a w razie konieczności niezwłocznie przeprowadzić odpowiednie badania i podjąć leczenie. Zalecane jest zaprzestanie leczenia kabazytakselom do czasu postawienia rozpoznania. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta. Należy starannie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia leczenia kabazytakselom.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca

Odnotowano zaburzenia rytmu serca, najczęściej tachykardię i migotanie przedsionków (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są zazwyczaj narażeni na zwiększone ryzyko pewnych działań niepożądanych, w tym neutropenii i gorączki neutropenicznej (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Cabazitaxel Accord jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ x GGN) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Należy zmniejszyć dawkę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >1 do $\leq 1,5$ x GGN lub AspAT $>1,5$ x GGN) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, ponieważ mogą zwiększać stężenie kabazytakselu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A, należy rozważyć uważne monitorowanie w celu wykrycia toksyczności oraz zmniejszenie dawki kabazytakselu (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, ponieważ mogą zmniejszać stężenie kabazytakselu w osoczu (patrz punkty 4.2 and 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera 1185 mg alkoholu (etanolu) w każdej fiołce, co jest równoważne 395 mg/ml. Ilość alkoholu w każdej fiołce tego leku jest równoważna 30 ml piwa lub 12 ml wina. Ilość alkoholu w tym leku prawdopodobnie nie będzie miała wpływu na dorosłych i młodzież, a jego działanie u dzieci prawdopodobnie nie będzie zauważalne. Może powodować pewne działanie u młodszych dzieci, na przykład uczucie senności.

Alkohol w tym leku może zmieniać działanie innych leków. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Dawka 60 mg tego produktu leczniczego podana osobie dorosłej o masie ciała 70 kg spowodowałaby ekspozycję na etanol w wysokości 17 mg/kg mc., która może skutkować wzrostem stężenia alkoholu we krwi o około 2,8 mg/100 ml. Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że kabazytaksel jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A (80% do 90%) (patrz punkt 5.2).

Inhibitory CYP3A

Wielokrotne przyjmowanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę), który jest silnym inhibitorem CYP3A prowadziło do zmniejszenia klirensu kabazytakselu o 20%, co odpowiada zwiększeniu AUC o 25%. Dlatego, z uwagi na możliwość zwiększenia stężenia kabazytakselu w osoczu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, worykonazol) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie aprepitantu, umiarkowanego inhibitora CYP3A nie miało wpływu na klirens kabazytakselu.

Induktory CYP3A

Wielokrotne przyjmowanie ryfampicyny (600 mg raz na dobę), która jest silnym induktorem CYP3A prowadziło do zwiększenia klirensu kabazytakselu o 21%, co odpowiada zmniejszeniu AUC o 17%. Dlatego, z uwagi na możliwość zmniejszenia stężenia kabazytakselu w osoczu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A (np. fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, fenobarbital) (patrz punkty 4.2 i 4.4). Ponadto, pacjenci nie powinni przyjmować preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego.

OATP1B1

Wykazano również, że w warunkach *in vitro* kabazytaksel hamuje białka transportowe z grupy polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1. Ryzyko interakcji z substratami OATP1B1 (np. statyny, walsartan, repaglinid) jest możliwe, zwłaszcza w czasie trwania infuzji (1 godzina) i aż do 20 minut po zakończeniu infuzji. Zalecany jest 12-godzinny odstęp czasu przed infuzją i przynajmniej 3-godzinny po zakończeniu infuzji przed podaniem substratu OATP1B1.

Szczepienia

Stosowanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek, u pacjentów z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, może prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać szczepienia za pomocą żywej atenuowanej szczepionki u pacjentów otrzymujących kabazytaksel. Można stosować martwe lub inaktywowane szczepionki, ale reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania kabazytakselu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (patrz punkt 5.3) oraz przenikanie kabazytakselu przez barierę łożyskową (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, kabazytaksel może powodować uszkodzenie płodu u narażonych ciężarnych kobiet.

Kabazytaksel nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u zwierząt wykazały przenikanie kabazytakselu i jego metabolitów do mleka samic (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka.

Nie należy stosować kabazytakselu podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ kabazytakselu na układ rozrodczy samców szczurów i psów, bez żadnego oddziaływania funkcjonalnego na płodność (patrz punkt 5.3). Biorąc jednak pod uwagę właściwości farmakologiczne taksanów, ich potencjał genotoksyczny i wpływ kilku związków z tej grupy na płodność w badaniach na zwierzętach, nie można wykluczyć wpływu kabazytakselu na płodność u mężczyzn.

Ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na gamety męskie i możliwość wpływu na organizm za pośrednictwem nasienia, mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki kabazytakselu. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zapobiegać kontaktowi innych osób ze swoim ejakulatem w trakcie leczenia, ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na organizm za pośrednictwem nasienia. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni się poradzić w sprawie przechowania swojego nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kabazytaksel może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ powoduje zmęczenie i zawroty głowy. Pacjentów należy pouczyć, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku pojawienia się powyższych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w 3 randomizowanych, prowadzonych metodą otwartej próby, kontrolowanych badaniach (TROPIC, PROSELICA oraz CARD) z udziałem 1092 pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, otrzymujących kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. co 3 tygodnie. Średnio pacjenci otrzymywali 6 do 7 cykli leczenia kabazytaksem.

Częstości występowania działań niepożądanych, ustalone na podstawie zbiorczej analizy danych z tych 3 badań, przedstawiono poniżej oraz w tabelarycznym zestawieniu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: niedokrwistość (99,0%), leukopenia (93,0%), neutropenia (87,9%), trombocytopenia (41,1%), biegunka (42,1%), zmęczenie (25,0%) i astenia (15,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 , występującymi u co najmniej 5% pacjentów były: neutropenia (73,1%), leukopenia (59,5%), niedokrwistość (12,0%), gorączka neutropeniczna (8,0%) i biegunka (4,7%).

Przerwanie stosowania kabazytakselu z powodu wystąpienia u pacjentów działań niepożądanych odnotowano z podobną częstością we wszystkich 3 badaniach (18,3% w badaniu TROPIC, 19,5% w PROSELICA i 19,8% w CARD). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>1,0%) prowadzącymi do przerwania stosowania kabazytakselu były: krwiomocz, zmeczenie i neutropenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w tabeli 2 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Nasilenie działań niepożądanych sklasyfikowano wg CTCAE 4.0 (stopień $\geq 3 = G \geq 3$). Częstość występowania dotyczy wszystkich stopni ciężkości i jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Zgłaszane działania niepożądane i zaburzenia hematologiczne u pacjentów otrzymujących kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem pochodzące ze zbiorczej analizy danych (n=1092)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥ 3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie neutropeniczne/ posocznica*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Wstrząs septyczny			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsa		13 (1,2)		13 (1,24)
	Zapalenie tkanki łącznej			8 (0,7)	3 (0,3)
	Zakażenia dróg moczowych		103 (9,4)		19 (1,7)
	Grypa		22 (2,0)		0
	Zapalenie pęcherza moczowego		22 (2,0)		2 (0,2)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		23 (2,1)		0
	Półpasiec		14 (1,3)		0
	Grzybica		11 (1,0)		1 (<0,1)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^a	950 (87,9)			790 (73,1)
	Niedokrwistość ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Małopłytkowość ^a	4478 (44,1)			44 (4,1)
	Gorączka neutropeniczna		87 (8,0)		87 (98,0)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość			7 (0,6)	0
Zaburzenia metabolizmu	Zmniejszony apetyt	192 (17,6)			11 (1,0)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥ 3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
i odżywiania	Odwodnienie		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglikemia		114 (1,0)		7 (0,6)
	Hipokaliemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna		45 (4,1)		0
	Niepokój		13 (1,2)		0
	Stan splątania		12 (1,1)		2 (0,2)
Zaburzenia układu nerwowego	Utratasmaku		64 (5,9)		0
	Obwodowa neuropatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Obwodowa neuropatia czuciowa		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezje		46 (4,2)		0
	Niedoczulica		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		63 (5,8)		0
	Ból głowy		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letarg		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Rwa kulszowa			9 (0,8)	1 (<0,1)
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek		11 (1,0)		0
	Zwiększone łzawienie		22 (2,0)		0
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne			7 (0,6)	0
	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)		15 (1,4)		1 (<0,1)
Zaburzenia serca*	Migotanie przedsionków		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachykardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie		38 (3,5)		5 (0,5)
	Zakrzepica żył głębokich		12 (1,1)		9 (0,8)
	Nadciśnienie tętnicze		29 (2,7)		12 (1,1)
	Niedociśnienie ortostatyczne			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Uderzenia gorąca		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Napadowe zaczerwienienie skóry			9 (0,8)	0
Zaburzenia układu	Duszność		97 (8,9)		9 (0,8)
	Kaszel		79 (7,2)		0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Zapalenie płuc		26 (2,4)		16 (1,5)
	Zatorowość płucna		30 (2,7)		23 (2,1)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	460 942,1)			51 (4,7)
	Nudności	347 (31,8)			14 (1,3)
	Wymioty	207 (19,0)			14 (1,3)
	Zaparcie	202 (18,5)			8 (0,7)
	Ból brzucha		105 (9,6)		15 (1,4)
	Niestrawność		53 (4,9)		0
	Ból w nadbrzuszu		46 94,2)		1(<0,1)
	Guzki krwawnicze		22 (2,0)		0
	Choroba refluksowa przełyku		26 92,4)		1 (<0,1)
	Krwawienie z odbytnicy		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suchość w ustach		19 (1,7)		2 (0,2)
	Wzdęcia		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Zapalenie jamy ustnej		46 (4,2)		2 (0,2)
	Niedrożność porażenna jelit*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Zapalenie żołądka			10 (0,9)	0
	Zapalenie jelita grubego*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforacja przewodu pokarmowego			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Krwawienia z przewodu pokarmowego			2 (0,2)	1 (<0,1)
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie		80 (7,3)	
Suchość skóry			23 (2,1)		0
Rumień				8 (0,7)	0
Zaburzenia paznokci			18 (1,6)		0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥ 3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	166 (15,2)			24 (2,2)
	Ból stawów		88 (8,1)		9 (0,9)
	Ból kończyn		76 (7,0)		9 (0,8)
	Skurcz mięśni		51 (4,7)		0
	Ból mięśni		40 (3,7)		2 90,2)
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego		34 (3,1)		3 (0,3)
	Oslabienie mięśni		31 (2,8)		1 (0,2)
	Ból w bocznej części ciała		17 (1,6)		5 (0,5)
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek		21 (1,9)	
Niewydolność nerek				8 (0,7)	6 (0,5)
Trudności w oddawaniu moczu			52 (4,8)		0
Kółka nerkowa			14 (1,3)		2 (0,2)
Krwiomocz		205 (18,8)			33 (3,0)
Częstomocz			26 (2,4)		2 (0,2)
Wodonercze			25 (2,3)		13 (1,2)
Zatrzymanie moczu			36 (3,3)		4 (0,4)
Nietrzymanie moczu			22 (2,0)		0
Niedrożność moczowodów				8 (0,7)	6 90,5)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból miednicy		20 (1,8)		5 (0,5)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Gorączka		90 (8,2)		5 90,5)
	Obrzęk obwodowy		96 (8,8)		2 (0,2)
	Zapalenie śluzówek		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Ból		36 (3,3)		7 (0,6)
	Ból w klatce piersiowej		11 (1,0)		2 (0,2)
	Obrzęk			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Dreszcze		12 (1,1)		0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie n (%)			Stopień ≥ 3 n (%)
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	
	Złe samopoczucie		21 (1,9)		0
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała		81 (7,4)		0
	Wzrost aktywności AspAT		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Wzrost aktywności aminotransferaz			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a na podstawie badań laboratoryjnych

* szczegółowe informacje patrz punkt poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia i towarzyszące jej zaburzenia kliniczne

Wykazano, że G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 , na podstawie wyników badań laboratoryjnych różniła się w zależności od zastosowania G-CSF od 44,7% do 76,7%, z najniższą odnotowaną częstością, gdy zastosowano profilaktycznie G-CSF. Podobnie, częstość występowania gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 , wahała się od 3,2% do 8,6%.

Powikłania neutropeniczne (w tym gorączka neutropeniczna, zakażenie neutropeniczne/posocznica i neutropeniczne zapalenie okrężnicy), które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonu, wystąpiły u 4,0% pacjentów, u których zastosowano profilaktycznie G-CSF oraz u 12,8% pozostałych pacjentów.

Zaburzenia czynności serca i zaburzenia rytmu serca

W zbiorczej analizie danych przypadki zaburzeń czynności serca odnotowano u 5,5% pacjentów z czego 1,1% występowały zaburzenia rytmu serca stopnia ≥ 3 . Częstość występowania tachykardii po zastosowaniu kabazytakselu wynosiła 1,0%, z czego u mniej niż 0,1% była stopnia ≥ 3 . Częstość występowania migotania przedsionków wynosiła 1,3%. Zgłaszano przypadki niewydolności serca u 2 pacjentów (0,2%), z których jeden zakończył się zgonem. U 1 pacjenta (0,3%) odnotowano migotanie komór zakończone zgonem, a u 3 pacjentów (0,5%) zatrzymanie akcji serca. Żadne z powyższych nie zostało uznane przez badacza za związane ze stosowaniem kabazytakselu.

Krwiomocz

W zbiorczej analizie danych, częstość występowania krwiomoczu wszystkich stopni wynosiła 18,8% z zastosowaniem dawki 25 mg/m² pc. (patrz punkt 5.1). W blisko połowie przypadków zidentyfikowano czynniki sprzyjające, takie jak progresja choroby, jej nasilenie, infekcja lub leczenie antykoagulantami/NLPZ/kwasem acetylosalicylowym.

Inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

W zbiorczej analizie danych częstość występowania niedokrwistości stopnia ≥ 3 ., zwiększonej aktywności AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła odpowiednio 12,0%, 1,3%, 1,0% i 0,5%.

Zaburzenia żołądka i jelit

Obserwowano występowanie: zapalenia jelita grubego (w tym zapalenia jelit i neutropenicznego zapalenia jelit) oraz zapalenia żołądka. Zgłaszano także krwotok z przewodu pokarmowego,

perforację przewodu pokarmowego oraz niedrożność porażenną jelit (niedrożność jelit) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania (częstość występowania nieznana - nie można określić na podstawie dostępnych danych) śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często zgłaszano występowanie zapalenia pęcherza moczowego spowodowane nawrotem objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomenon*), w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 4.2

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 1092 pacjentów otrzymujących kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. w badaniach dotyczących raka gruczołu krokowego, 755 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, w tym 238 pacjentów powyżej 75 lat.

Następujące niehematologiczne działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu do młodszych pacjentów: zmęczenie (33,5% vs 23,7%), astenia (23,7% vs 14,2%), zaparcia (20,4% vs 14,2%) i duszność (10,3% vs 5,6%). Neutropenia (90,9% vs 81,2%) i małopłytkowość (48,8% vs 36,1%) także były działaniami niepożądanymi występującymi z 5% częstością, które zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu do młodszych. Neutropenia stopnia ≥ 3 . i gorączka neutropeniczna były zgłaszane z większą różnicą w częstości występowania między obiema grupami pacjentów (odpowiednio 14% i 4% większą u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów < 65 roku życia) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum dla kabazytakselu. Potencjalne powikłania po przedawkowaniu mogą obejmować zaostrenie działań niepożądanych w postaci supresji szpiku kostnego oraz zaburzenia żołądka i jelit.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy umieścić na specjalistycznym oddziale i ściśle monitorować. W przypadku rozpoznania przedawkowania, należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi dawkę leczniczą G-CSF. Należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, taksany, kod ATC: L01CD04

Mechanizm działania

Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

Działanie farmakodynamiczne

Kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym nowotworom ludzkim wszczepionym myszom. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec nowotworów podatnych na działanie docetakselu. Ponadto, kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oceniano w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu III fazy (badanie EFC6193), prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, w grupie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem leczenia zawierającym docetaksel.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności badania było całkowite przeżycie (OS, ang. Overall Survival).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. Progression Free Survival) [definiowane, jako czas od randomizacji do progresji guza, progresji wg stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, ang. Prostatic Specific Antigen), progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, bez względu na to, który pojawił się pierwszy], wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej ze strony guza wg klasyfikacji RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), progresję wg PSA (definiowaną, jako wzrost $\geq 25\%$ u pacjentów, u których początkowo nie stwierdzono spadku PSA lub $>50\%$ u pacjentów, u których stężenie antygenu zmniejszyło się), odpowiedź PSA na leczenie (zmniejszenie stężenia PSA w surowicy przynajmniej o 50%), progresję bólu [ocenianą przy użyciu skali aktualnego nasilenia bólu (PPI, ang. Present Pain Intensity) według kwestionariusza McGilla i Melzacka oraz skali uwzględniającej rodzaj leków przeciwbólowych (AS, ang. Analgesic Score)] oraz odpowiedź bólowa (definiowana jako zmniejszenie nasilenia w porównaniu do wartości wyjściowych o ponad 2 punkty według PPI bez równoczesnego zwiększenia AS, albo zmniejszenie stosowanych leków przeciwbólowych o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych AS bez równoczesnego zwiększenia bólu).

W badaniu uczestniczyło łącznie 755 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 10 cykli, z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce dobowej 10 mg (n=378) albo mitoksantron w dawce 12 mg/m² pc. dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 10 cykli, z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce dobowej 10 mg (n=377).

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 18 lat z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba była mierzalna wg kryteriów RECIST lub niemierzalna, z równoczesnym wzrostem stężenia PSA albo pojawieniem się nowych zmian, i wskaźnikiem sprawności 0 do 2 wg skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group). Pacjenci musieli również spełnić następujące kryteria laboratoryjne: liczba neutrofilów $>1500/\text{mm}^3$, płytek krwi $>100\ 000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $>10\ \text{g/dl}$, kreatyniny $<1,5 \times \text{GGN}$, całkowitej bilirubiny $<1 \times \text{GGN}$, aktywność AspAT i AlAT $<1,5 \times \text{GGN}$.

Do badania nie kwalifikowano pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, zawałem mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, pacjentów z nieleczonymi zaburzeniami rytmu serca, dusznicą bolesną i (lub) nadciśnieniem tętniczym.

Cechy demograficzne, w tym wiek, rasa i stan sprawności wg ECOG (0 do 2) były podobne w obydwu grupach. Średnia wieku w grupie pacjentów otrzymujących kabazytaksel wynosiła 68 lat, zakres (46–92) a dystrybucja rasowa wynosiła 83,9% osób rasy kaukaskiej, 6,9% rasy azjatyckiej i (lub) orientalnej, 5,3% rasy czarnej i 4% innej.

Mediana liczby cykli wynosiła 6 w grupie kabazytakselu i 4 w grupie mitoksantronu. Liczba pacjentów, którzy ukończyli leczenie w ramach badania (10 cykli) wynosił odpowiednio 29,4% i 13,5%.

Całkowite przeżycie było znamienne dłuższe u pacjentów przyjmujących kabazytaksel w porównaniu do mitoksantronu (odpowiednio 15,1 vs 12,7 miesiąca), z 30% zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do mitoksantronu (patrz tabela 3 i rycina 1).

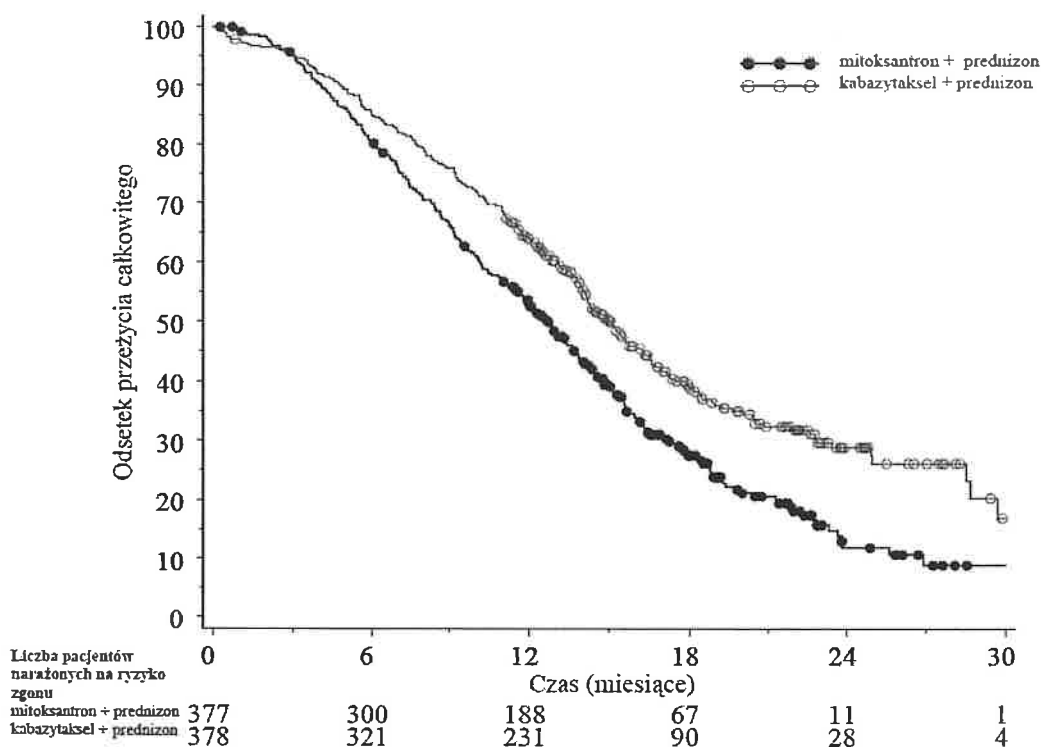
Podgrupa 59 pacjentów otrzymywała wcześniej skumulowaną dawkę docetakselu <225 mg/m² pc. (29 pacjentów w grupie kabazytakselu, 30 pacjentów w grupie mitoksantronu). Nie odnotowano znamiennej różnicy w całkowitym przeżyciu [HR (95%CI) 0,96 (0,49-1,86)].

Tabela 3: Skuteczność kabazytakselu w badaniu EFC6193, w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami

	kabazytaksel + prednizon n=378	mitoksantron + prednizon n=377
Całkowite przeżycie		
Liczba zgonów (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Mediana przeżycia (miesiące) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Współczynnik ryzyka (HR, ang. <i>Hazard Ratio</i>) ¹ (95% CI)		0,70 (0,59-0,83)
p-wartość		<0,0001

¹HR oszacowany przy użyciu modelu Coxa; współczynnik ryzyka poniżej 1 przemawia na korzyść kabazytakselu

Rycina 1: Krzywe przeżycia całkowitego wg Kaplana i Meiera (EFC6193)



W grupie otrzymującej kabazytaksel odnotowano poprawę przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu do grupy otrzymującej mitoksantron, odpowiednio 2,8 (2,4-3,0) miesiąca vs 1,4 (1,4-1,7) miesiąca, HR (95%CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Odnotowano znamienne większy odsetek odpowiedzi guza wynoszący 14,4% (95%CI: 9,6–19,3) u pacjentów otrzymujących kabazytaksel w porównaniu do 4,4% (95%CI: 1,6–7,2) u pacjentów w grupie mitoksantronu, $p = 0,0005$.

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące PSA były korzystne w grupie otrzymującej kabazytaksel. Mediana czasu progresji wg PSA wynosiła 6,4 miesiąca (95%CI: 5,1-7,3) u pacjentów w grupie kabazytakselu w porównaniu do 3,1 miesiąca (95%CI: 2,2-4,4) w grupie mitoksantronu, HR 0,75 miesiąca (95%CI: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. Odpowiedź według stężenia PSA wynosiła 39,2% u pacjentów w grupie kabazytakselu (95%CI: 33,9-44,5) vs 17,8% u pacjentów otrzymujących mitoksantron (95% CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Pomiędzy obiema grupami nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w progresji bólu i odpowiedzi bólowej.

W międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu III fazy (EFC11785) typu non-inferiority (badanie typu badana interwencja nie jest gorsza), prowadzonym z randomizacją metodą otwartej próby, 1200 pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem leczenia zawierającym docetaksel, przydzielono losowo do dwóch grup otrzymujących albo dawkę 25 mg/m² pc. (n=602) kabazytakselu lub dawkę 20 mg/m² pc. (n=598). Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności było całkowite przeżycie (ang. OS). Badanie osiągnęło podstawowy cel wskazujący, że dawka 20 mg/m² pc. kabazytakselu nie jest gorsza w porównaniu do dawki 25 mg/m² pc. (patrz tabela 4). Statystycznie istotny, większy procent ($p < 0,001$) pacjentów wykazał odpowiedź PSA na leczenie w grupie otrzymującej dawkę 25 mg/m² pc. (42,9%) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 20 mg/m² pc. (29,5%). Zaobserwowano statystycznie istotne, większe ryzyko progresji wg PSA u pacjentów otrzymujących

dawkę 20 mg/m² pc. w porównaniu do dawki 25 mg/m² pc. (HR 1,195; 95% CI: 1,025 do 1,393). Nie stwierdzono znamienych statystycznych różnic w odniesieniu do innych drugorzędowych punktów końcowych (PFS, odpowiedzi guza i bólowej, progresji guza i bólu oraz czterech podkategorii FACT-P [ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate]).

Tabela 4: Całkowite przeżycie w badaniu EFC11785 w grupie otrzymującej kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. vs grupa otrzymująca kabazytaksel w dawce 20 mg/m² pc. (analiza Intent-to-treat) – Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Całkowite przeżycie		
Liczba zgonów, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Mediana przeżycia (95% CI) (miesiące)	13,4 (12,19 do 14,88)	14,5 (13,47 do 15,28)
Współczynnik ryzyka ^a		
vs CBZ25+PRED	1,024	-
1-stronny 98,89% UCI	1,184	-
1-stronny 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Kabazytaksel 20 mg/m² pc., CBZ25=Kabazytaksel 25 mg/m² pc.,

PRED=Prednizon/Prednizolon

CI=przedział ufności, LCI=dolna granica przedziału ufności, UCI=górna granica przedziału ufności

^a Współczynnik ryzyka oszacowany przy użyciu modelu Regresji Proporcjonalnego Ryzyka Coxa.

Współczynnik ryzyka < 1 wskazuje na niższe ryzyko kabazytakselu 20 mg/m² pc. w odniesieniu do 25 mg/m² pc.

Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu EFC11785 dla kabazytakselu 25 mg/m² pc. był jakościowo i ilościowo podobny do zaobserwowanego w badaniu EFC6193. Badanie EFC11785 wykazało lepszy profil bezpieczeństwa kabazytakselu w dawce 20 mg/m² pc.

Tabela 5: Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w badaniu EFC11785 w grupie otrzymującej kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc. vs grupa otrzymująca kabazytaksel w dawce 20 mg/m² pc.

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Średnia liczba cykli/ średnia długość leczenia	6/ 18 tygodni	7/ 21 tygodni
Liczba pacjentów z redukcją dawki n (%)	z 20 do 15 mg/m ² pc.: 58 (10,0%) z 15 do 2 mg/m ² pc.: 9 (1,6%)	z 25 do 20 mg/m ² pc.: 128 (21,5%) z 20 do 15 mg/m ² pc.: 19 (3,2%) z 15 do 12 mg/m ² pc.: 1 (0,2%)
Działania niepożądane wszystkich stopni^a (%)		
Biegunka	30,7	39,8
Nudności	24,5	32,1
Zmęczenie	24,7	27,1
Krwiomocz	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Zmniejszony apetyt	13,1	18,5
Wymioty	14,5	18,2
Zaparcia	17,6	18,0
Ból pleców	11,0	13,9
Kliniczna neutropenia	3,1	10,9
Zakażenia układu moczowego	6,9	10,8
Obwodowa neuropatia czuciowa	6,6	10,6
Zaburzenia smaku	7,1	10,6
Działania niepożądane stopnia $\geq 3^b$ (%)		
Kliniczna neutropenia	2,4	9,6
Gorączka neutropeniczna	2,1	9,2
Nieprawidłowości hematologiczne^c (%)		
Neutropenia stopnia ≥ 3	41,8	73,3
Niedokrwistość stopnia ≥ 3	9,9	13,7
Małopłytkowość stopnia ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20=Kabazytaksel 20 mg/m² pc., CBZ25=Kabazytaksel 25 mg/m² pc.,
PRED=Prednizon/Prednizolon

^a Działania niepożądane wszystkich stopni występujące z częstością większą niż 10%

^b Działania niepożądane stopnia ≥ 3 występujące z częstością większą niż 5%

^c Na podstawie wyników badań laboratoryjnych

W prospektywnym, międzynarodowym, randomizowanym, aktywnie kontrolowanym i prowadzonym metodą otwartej próby badaniu IV fazy (badanie LPS14201/CARD) 255 pacjentów z opornym na

kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer), wcześniej leczonych w dowolnej kolejności schematem leczenia zawierającym docetaksel i lekiem działającym na receptory androgenowe (AR, ang. androgen receptor) (abirateron lub enzalutamid, z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia), przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt leczniczy JEVTANA w dawce 25 mg/m² pc. dożylnie co 3 tygodnie i prednizon/prednizolon w dawce 10 mg na dobę (n=129) lub lek działający na AR (1000 mg abirateronu raz na dobę i prednizon/prednizolon w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub 160 mg enzalutamidu raz na dobę) (n=126). Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (rPFS ang. radiographic progression free survival) zdefiniowane przez grupę roboczą ds. badań klinicznych raka prostaty (PCWG2, ang. Prostate Cancer Working Group-2) było pierwszorzędnym punktem końcowym. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowite przeżycie, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź PSA oraz odpowiedź ze strony guza.

Cechy demograficzne i charakterystyka choroby były podobne w obydwu grupach. Przed rozpoczęciem leczenia ogólna mediana wieku wynosiła 70 lat, 95% pacjentów miało stan sprawności wg punktacji skali ECOG wynoszący 0 lub 1 i średnią punktację w skali Gleasona wynoszącą 8. Sześćdziesiąt jeden procent (61%) pacjentów było wcześniej leczonych lekiem działającym na AR, po wcześniejszym leczeniu docetakselem.

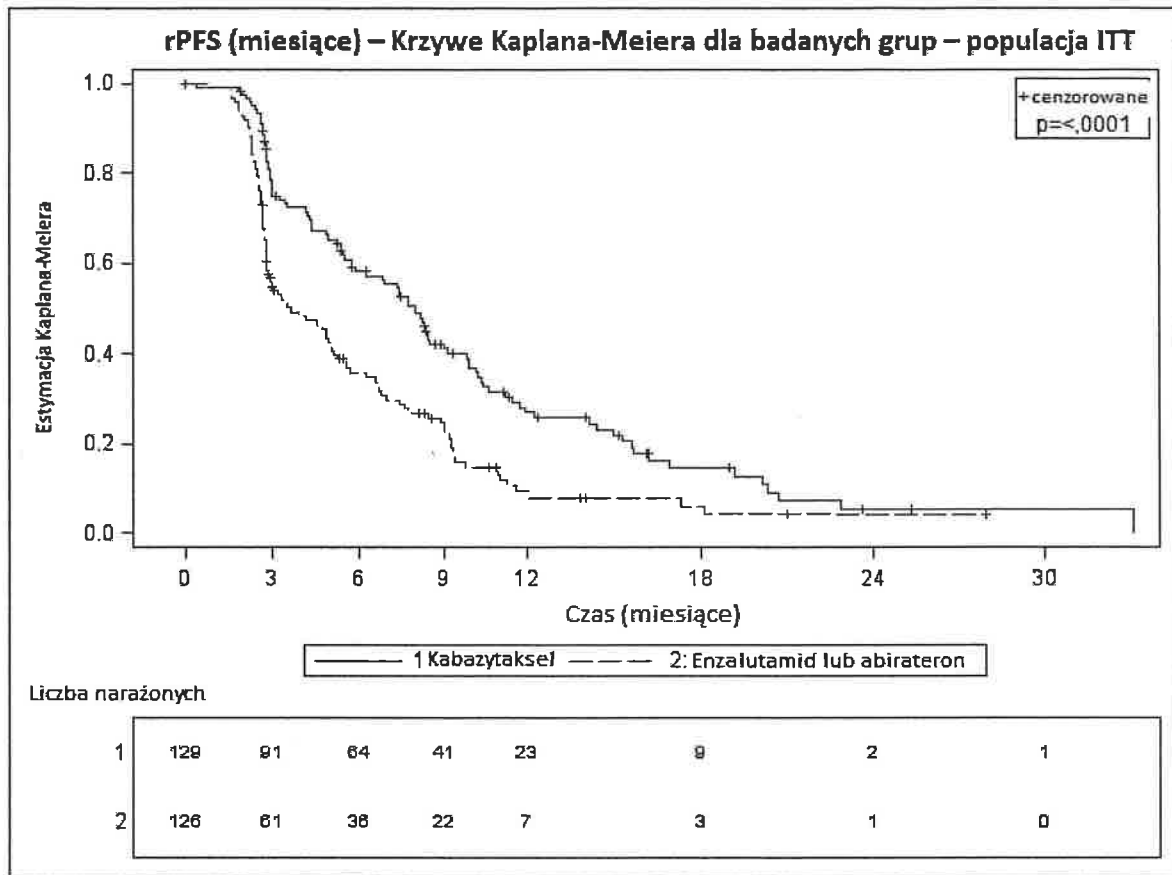
W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy: rPFS było znamienne dłuższe u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu do leków działających na AR (odpowiednio 8,0 miesiące vs 3,7 miesiąca), z 46% zmniejszonym ryzykiem progresji choroby potwierdzonej radiologicznie w porównaniu do tego obserwowanego u pacjentów otrzymujących lek działający na AR (patrz Tabela 6 i Rycina 2).

Tabela 6: Skuteczność produktu leczniczego JEVTANA w badaniu CARD, w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia, ang. Intent-to-treat analysis) - Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (rPFS)

	JEVTANA + prednizon/prednizolon + G-CSF n=129	Lek działający na AR: abirateron + prednizon/prednizolon lub enzalutamid n=126
Liczba zdarzeń w dniu granicznym (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Mediana rPFS (miesiące) (95% CI)	8,0 (5,7 do 9,2)	3,7 (2,8 do 5,1)
Współczynnik ryzyka (HR) (95% CI)		0,54 (0,40 do 0,73)
p-wartość ¹		<0,0001

¹stratyfikowany test log-rank, próg istotności=0,05

Rycina 2 – Pierwszorzędowy punkt końcowy: Wykres potwierdzonego radiologicznie PFS (populacja zgodna z zamiarem leczenia, ITT ang. intent-to-treat)



Znaczniiki oznaczają ocenzorowane dane.

Planowane analizy podgrup dla rPFS oparte na czynnikach stratyfikacyjnych podczas randomizacji dały współczynnik ryzyka wynoszący 0,61 (95% CI: 0,39 do 0,96) u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej lek działający na AR przed podaniem docetakselu i współczynnik ryzyka wynoszący 0,48 (95% CI: 0,32 do 0,70) u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali lek działający na AR po podaniu docetakselu.

Produkt leczniczy JEVTANA wykazał statystycznie istotną wyższość nad lekiem porównawczym działającym na AR pod względem każdego z alfa-kontrolowanych, kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, w tym całkowitego przeżycia (13,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu do 11,0 miesiąca u pacjentów otrzymujących lek działający na AR, HR 0,64, 95% CI: 0,46 do 0,89; $p=0,008$), przeżycia bez progresji choroby (4,4 miesiąca u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu do 2,7 miesiąca u pacjentów otrzymujących lek działający na AR, HR 0,52, 95% CI: 0,40 do 0,68), potwierdzonej odpowiedzi PSA (36,3% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu z 14,3% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR, $p=0,0003$) i lepszej odpowiedzi ze strony guza (36,5% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu z 11,5% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR, $p=0,004$).

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego JEVTANA w dawce 25 mg/m² pc. zaobserwowany w badaniu CARD był zgodny z zaobserwowanym w badaniach TROPIC i PROSELICA (patrz punkt 4.8). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥ 3 wynosiła 53,2% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu z 46,0% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych stopnia ≥ 3 wynosiła 31,7% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu z 37,1% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR. Częstość odnotowanych trwałych rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, wynosiła 19,8% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu z 8,1% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR. Częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do zgonu pacjenta wynosiła 5,6% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy JEVTANA w porównaniu z 10,5% u pacjentów otrzymujących lek działający na AR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań kabazytakselu we wszystkich populacjach dzieci i młodzieży we wskazaniu rak gruczołu krokowego (patrz punkt 4.2, informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

Kabazytaksel oceniano w otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy 1/2 przeprowadzonym na grupie 39 pacjentów pediatrycznych (w wieku pomiędzy 4 do 18 lat w fazie 1. części badania oraz pomiędzy 3 do 16 lat w fazie 2. części badania). W fazie 2. nie wykazano skuteczności kabazytakselu w monoterapii u dzieci i młodzieży leczonych dawką 30 mg/m² pc. w nawracającym lub opornym na leczenie rozlanym glejaku pnia mózgu (DIPG, ang. diffuse intrinsic pontine glioma) oraz glejaku o wysokim stopniu złośliwości (HGG, ang. high grade glioma).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Analizę farmakokinetyki populacji przeprowadzono w grupie 170 pacjentów, włączając pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi (n=69), rakiem piersi z przerzutami (n=34) i rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (n=67). Pacjenci otrzymywali kabazytaksel w dawkach od 10 mg/m² pc. do 30 mg/m² pc. co tydzień lub co 3 tygodnie.

Wchłanianie

Po 1-godzinnej infuzji dożylniej kabazytakselu w dawce 25 mg/m² pc. u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (n=67), C_{max} wynosiło 226 ng/ml (współczynnik zmienności [ang. CV, Coefficient of Variation]: 107%) i wartość ta została osiągnięta pod koniec trwania 1-godzinnej infuzji (t_{max}). Średnia wartość AUC wynosiła 991 ng·h/ml (CV: 34%).

Nie obserwowano większych odchyśleń od proporcjonalności dawki w zakresie dawek od 10 do 30 mg/m² pc. u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi (n=126).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosiła 4870 l (2640 l/m² pc. dla pacjenta z medianą powierzchni ciała 1,84 m²).

W warunkach *in vitro*, wiązanie kabazytakselu z ludzkimi białkami surowicy wynosiło 89-92% i proces ten nie osiągnął stanu wysycenia do 50 000 ng/ml, co odpowiada najwyższemu stężeniu odnotowanemu w badaniach klinicznych. Kabazytaksel wiąże się głównie z ludzkimi albuminami surowicy (82,0%) i lipoproteinami (87,9% dla HDL, 69,8% dla LDL i 55,8% dla VLDL).

Współczynnik stężenia we krwi i osoczu w badaniach *in vitro* w ludzkiej krwi wahał się od 0,90 do 0,99, co wskazuje na równomierną dystrybucję kabazytakselu we krwi i osoczu.

Metabolizm

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie (>95%), głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP3A (80 do 90%). Kabazytaksel jest głównym związkiem krążącym w osoczu u ludzi. W osoczu stwierdzono obecność 7 metabolitów (w tym 3 aktywne metabolity powstałe w wyniku

O-demetylacji), z których główny stanowił 5% wpływu substancji czynnej na organizm. Około 20 metabolitów kabazytakselu jest wydalanych u ludzi z moczem i kałem.

Badania *in vitro* wskazują, że kabazytaksel w klinicznie istotnych stężeniach może potencjalnie hamować metabolizm produktów leczniczych, głównie będących substratami CYP3A. Jednakże badanie kliniczne wykazało, że kabazytaksel (w dawce 25 mg/m² pc. podawany w pojedynczej infuzji trwającej 1 godzinę) nie zmieniał w osoczu stężenia midazolamu, który jest substratem wzorcowym dla CYP3A. Dlatego też u pacjentów otrzymujących w dawkach terapeutycznych jednocześnie substraty CYP3A razem z kabazytakselom nie jest spodziewany żaden wpływ kliniczny.

Nie istnieje potencjalne ryzyko zahamowania przemian metabolicznych produktów leczniczych będących substratami innych enzymów CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 i 2D6) ani indukcji przez kabazytaksel metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A, CYP2C9 i CYP3A. Kabazytaksel nie hamował w warunkach *in vitro* głównego szlaku biotransformacji warfaryny do 7-hydroksywarfaryny, zachodzącego za pośrednictwem CYP2C9. Dlatego nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych kabazytakselu i warfaryny w warunkach *in vivo*. W badaniach *in vitro* kabazytaksel nie hamował białek oporności wielolekowej (ang. MRP, Multidrug-Resistant Proteins); MRP1 i MRP2 lub organicznych transporterów kationów (OCT1). Kabazytaksel hamował transport za pośrednictwem P-glikoproteiny (P-gp) (digoksyna, winblastyna), białek oporności raka piersi (ang. BCRP, Breast-Cancer-Resistant-Proteins) (metotreksat) i polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B3 (CCK8) w stężeniach przynajmniej 15-krotnie większych od obserwowanych w warunkach klinicznych, podczas gdy transport OATP1B1 (estradiolu-17β-glukuronid) hamował w stężeniu tylko 5-krotnie wyższym od obserwowanych w warunkach klinicznych. Z tego względu ryzyko interakcji z substratami MRP, OCT1, Pgp, BCRP oraz OATP1B3 w warunkach *in vivo* po podaniu dawki 25 mg/m² pc jest mało prawdopodobne. Ryzyko interakcji z transporterami OATP1B1 jest możliwe, zwłaszcza w czasie trwania infuzji (1 godzina) i aż do 20 minut po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Po 1-godzinnej infuzji dożylniej [¹⁴C]-kabazytakselu w dawce 25 mg/m² pc., około 80% podanej dawki zostało wydalone w ciągu 2 tygodni. Kabazytaksel jest głównie wydalany z kałem w postaci licznych metabolitów (76% dawki), podczas gdy wydalanie kabazytakselu i metabolitów przez nerki stanowi mniej niż 4% dawki (2,3% w postaci niezmienionego leku w moczu).

Kabazytaksel wykazuje wysoki klirens osoczowy wynoszący 48,5 l/h (26,4 l/h/m² pc. dla pacjenta o medianie powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m²) i długi okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 95 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W populacyjnej analizie farmakokinetyki obejmującej 70 pacjentów w wieku 65 lat i starszych (57 pacjentów w wieku od 65 do 75 lat i 13 pacjentów powyżej 75 lat), nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę kabazytakselu.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kabazytakselu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Kabazytaksel jest wydalany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 43 pacjentów chorych na raka z łagodnymi (stężenie bilirubiny całkowitej od > 1 do ≤ 1,5 GGN lub AspAT > 1,5 x GGN) lub umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej od > 1,5 do ≤ 3 x GGN) zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano, aby wywierały one wpływ na farmakokinetykę kabazytakselu. Maksymalna tolerowana dawka kabazytakselu to odpowiednio 20 mg/m² pc. i 15 mg/m² pc.

U 3 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>3 \times$ GGN), zaobserwowano zmniejszenie klirensu o 39% w porównaniu do pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, co wskazuje na pewien wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę kabazytakselu. Nie ustalono wielkości maksymalnej tolerowanej dawki dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Bazując na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz tolerancji kabazytakselu, jego dawka powinna zostać zmniejszona u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4). Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki (2,3% dawki). Analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona z udziałem 170 pacjentów, w tym 14 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) i 59 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) wykazała, że łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę kabazytakselu. Zostało to potwierdzone w dedykowanych, porównawczych badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem narządów mięszsowych, z prawidłową czynnością nerek (8 pacjentów), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (8 pacjentów) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (9 pacjentów), którzy otrzymali kilka cykli leczenia kabazytakselom w pojedynczych infuzjach, w dawce do 25 mg/m².

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, lecz obserwowane u psów po podaniu pojedynczej dawki, po zastosowaniu kabazytakselu przez 5 dni i w odstępach tygodniowych, przy poziomach ekspozycji niższych niż kliniczne poziomy ekspozycji i mogące mieć znaczenie w stosowaniu klinicznym, obejmowały: zmiany martwicze tętniczek wątrobowych lub w ich sąsiedztwie, hiperplazję nabłonka kanalików żółciowych i (lub) martwicę hepatocytów (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, lecz obserwowane u szczurów w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przy poziomach ekspozycji wyższych niż kliniczne poziomy ekspozycji i mogące mieć znaczenie przy stosowaniu klinicznym, obejmowały zaburzenia oka charakteryzujące się podtorebkowym obrzękiem i (lub) zwyrodnieniem włókien soczewki. Te zmiany były częściowo odwracalne po 8 tygodniach.

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego kabazytakselu. Kabazytaksel nie indukował mutacji w teście rewersji mutacji u bakterii (Amesa). Nie stwierdzono działania klastogennego w badaniu *in vitro* przy użyciu limfocytów ludzkich (brak indukcji strukturalnych aberracji chromosomalnych, ale wzrosła liczba komórek poliploidalnych). Odnotowano natomiast wzrost liczby mikrojąder w teście *in vivo* u szczurów. Jednak ustalenia dotyczące genotoksyczności są naturalnym elementem aktywności farmakologicznej związku (hamowanie depolimeryzacji tubuliny) i były obserwowane także w przypadku produktów leczniczych wykazujących analogiczną aktywność farmakologiczną.

Kabazytaksel nie wpływał na kopulację i płodność u samców szczurów. Jednak w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym, obserwowano zwyrodnienie pęcherzyków nasiennych i atrofię kanalików wyprowadzających jąder u szczurów oraz zwyrodnienie jąder (niewielkiego stopnia martwica pojedynczych komórek nabłonka najądrza) u psów. Ekspozycja u zwierząt była podobna lub niższa od obserwowanej u ludzi otrzymujących klinicznie odpowiadające dawki kabazytakselu.

Kabazytaksel podawany dożylnie raz dziennie w okresie od 6. do 17. dnia ciąży wywierał toksyczny wpływ na zarodki i płody u samic szczura, a także toksyczny wpływ na samice, prowadząc do obumarcia płodów i spadku średniej masy ciała płodu z towarzyszącym opóźnieniem procesu kostnienia szkieletu. Ekspozycja u zwierząt była niższa od obserwowanej u ludzi otrzymujących

klinicznie odpowiadające dawki kabazytakselu. Kabazytaksel przechodził przez barierę łożyskową u szczurów.

U szczurów kabazytaksel i jego metabolity przenikają do mleka samic w ilości do 1,5% dawki podanej w ciągu 24 godzin.

Ocena ryzyka dla środowiska

Wyniki badań nad ryzykiem dla środowiska wykazały, że kabazytaksel nie będzie powodował znaczącego ryzyka dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6 dotyczący usuwania niezużytego produktu).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Kwas cytrynowy
Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6

Nie należy używać worków infuzyjnych wykonanych z PVC lub poliuretanowych zestawów do infuzji.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
3 lata

Po otwarciu

Każda fiolka przeznaczona jest do użytku jednorazowego i jej zawartość należy zużyć natychmiast po otwarciu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Po ostatecznym rozcieńczeniu w worku i (lub) butelce do infuzji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu do infuzji przez okres 8 godzin w temperaturze (15°C–30°C) otoczenia, włączając czas infuzji wynoszący 1 godzinę, oraz przez 48 godzin w warunkach chłodniczych, włączając czas infuzji wynoszący 1 godzinę.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. W przeciwnym wypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania i zwykle czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C–8°C, chyba że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml koncentratu w cylindrycznej fiolce o objętości 6 ml z przezroczystego szkła (typ I), zamkniętej szarym korkiem o średnicy 20 mm z kauczuku silikonowego (typ I) pokrytym powłoką teflonową i

zabezpieczonym aluminiowym uszczelnieniem, na którym znajduje się plastikowe zdejmowane wieczko koloru fioletowego

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę do jednorazowego użytku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kabazytaksel powinien być przygotowywany i podawany jedynie przez personel przeszkolony w obchodzeniu się z substancjami cytotoksycznymi. Kobiety w ciąży należące do personelu nie powinny mieć kontaktu z produktem leczniczym. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z kabazytakselem i przygotowywania jego roztworów, biorąc pod uwagę użycie wyposażenia ograniczającego ekspozycję na produkt leczniczy, środków ochrony osobistej (np. rękawiczki) i procedur przygotowania produktu leczniczego do użycia. W przypadku kontaktu kabazytakselu ze skórą na dowolnym etapie obchodzenia się z nim, należy natychmiast dokładnie umyć zanieczyszczone miejsce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.

Przygotowanie do podania dożylnego

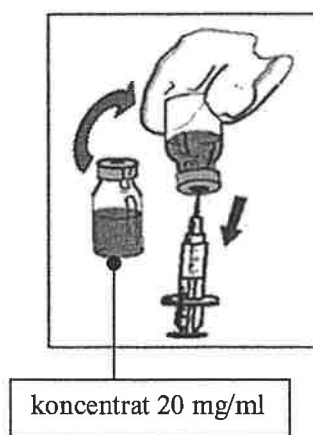
NIE NALEŻY stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi kabazytaksel o innym stężeniu. Produkt Cabazitaxel Accord zawiera 20 mg/ml kabazytakselu (co najmniej 3 ml w podaniu). Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i jej zawartość należy zużyć natychmiast. Pozostałość niewykorzystanego roztworu usunąć. Do podania przepisanej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej fiolki produktu Cabazitaxel Accord.

Proces rozcieńczania musi być przeprowadzony w sposób aseptyczny w celu przygotowania roztworu do infuzji.

Przygotowanie roztworu do infuzji

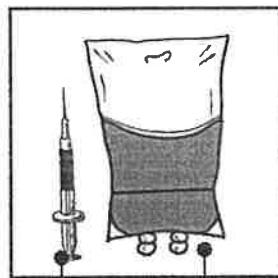
Etap 1

Za pomocą strzykawki z podziałką i przymocowaną igłą pobrać z zachowaniem jałowości wymaganą objętość produktu Cabazitaxel Accord (zawierającego 20 mg/ml kabazytakselu). Na przykład, dawka 45 mg kabazytakselu będzie wymagać podania 2,25 ml produktu Cabazitaxel Accord.



Etap 2

Wstrzyknąć do jałowego worka, innego niż wykonanego z PVC, zawierającego 5% roztwór glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku do infuzji. Stężenie roztworu do infuzji powinno wynosić od 0,10 mg/ml do 0,26 mg/ml.

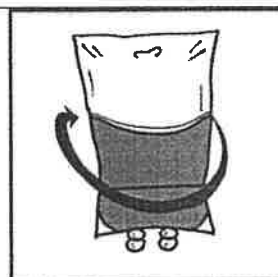


wymagana ilość koncentratu

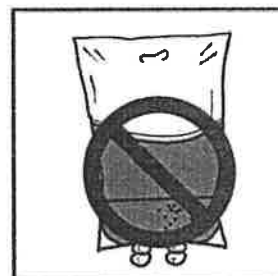
5% roztwór glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku do infuzji

Etap 3

Usunąć strzykawkę i wymieszać ręcznie zawartość worka lub butelki do infuzji, wykonując ruch kołysania. Roztwór do infuzji to przejrzysty, bezbarwny roztwór.

**Etap 4**

Tak jak w przypadku każdego produktu leczniczego do podawania pozajelitowego, otrzymany roztwór do infuzji należy obejrzeć przed użyciem. Ponieważ roztwór do infuzji jest przesycony, w miarę upływu czasu może kryształizować. W takim przypadku roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.



Roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Czas przechowywania przygotowanego roztworu może być jednak dłuższy w określonych warunkach opisanych w punkcie 6.3.

Podczas podawania produktu leczniczego zaleca się stosować filtr o nominalnej wielkości porów 0,22 mikrona (określany także jako 0,2 mikrona), założony na zestawie do infuzji.

Do przygotowywania i podawania kabazytakselu nie należy używać worków do infuzji wykonanych z PVC lub poliuretanowych zestawów do infuzji.

Kabazytakselu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi niż wymieniono.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

Barcelona, 08039, Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1448/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>