

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg kabazitaxelu.
Jedna 3ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Pomocná látka se známým účinkem

Konečný přípravek obsahuje 395 mg/ml bezvodého ethanolu, takže jedna 3ml injekční lahvička obsahuje 1185 mg bezvodého ethanolu.
Jeden ml obsahuje 540 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Koncentrát je čirý bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cabazitaxel Fresenius Kabi v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kastrocně rezistentním karcinomem prostaty dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití přípravku Cabazitaxel Fresenius Kabi má být omezeno na oddělení specializovaná na podávání cytotoxických látek a přípravek má být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním protinádorové chemoterapie. Na pracovišti musí být k dispozici zařízení a vybavení k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí, jako je hypotenze a bronchospasmus (viz bod 4.4).

Premedikace

Doporučená premedikace má být podána alespoň 30 min před každým podáním kabazitaxelu, ke zmírnění rizika a závažnosti hypersenzitivity mají být intravenózně podány následující léčivé přípravky:

- antihistaminikum (5 mg dexchlorfeniraminu nebo 25 mg difenhydraminu nebo ekvivalent),
- kortikosteroid (8 mg dexamentasonu nebo ekvivalent) a
- antagonist H2 (ranitidine nebo ekvivalent) (viz bod 4.4).

Doporučuje se profylaxe antiemetiky, kterou lze dle potřeby podat perorálně nebo intravenózně.

Po celou dobu léčby je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, aby se předešlo komplikacím, jako je selhání ledvin.

Dávkování

Doporučená dávka kabazitaxelu je 25 mg/m² podávaná formou jednododinové intravenózní infuze každé 3 týdny v kombinaci s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu podávaného perorálně denně po celou dobu léčby.

Úprava dávkování

Úprava dávky má být provedena, pokud se u pacientů objeví následující nežádoucí účinky (stupně jsou definovány podle Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování při výskytu nežádoucích účinků u pacientů léčených kabazitaxelem

Nežádoucí účinky	Úprava dávkování
Dlouhodobější (déle než 1 týden) neutropenie stupně ≥ 3 navzdory odpovídající léčbě, která zahrnuje G-CSF	Odložení léčby, dokud nebude počet neutrofilů $> 1\,500$ buněk/mm ³ , poté snížení dávky kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Febrilní neutropenie nebo neutropenická infekce	Odložení léčby, dokud nedojde ke zlepšení nebo odeznění účinků, a dokud počet neutrofilů nebude $> 1\,500$ buněk/mm ³ , poté snížení dávky kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Průjem stupně ≥ 3 nebo přetrvávající průjem navzdory odpovídající léčbě, která zahrnuje doplňování tekutin a elektrolytů	Odložení léčby, dokud nedojde ke zlepšení nebo odeznění účinku, poté snížení dávky kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .
Periferní neuropatie stupně ≥ 2	Odložení léčby, dokud nedojde ke zlepšení, poté snížení dávky kabazitaxelu z 25 mg/m ² na 20 mg/m ² .

Jestliže se u pacientů nadále vyskytne kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků i při dávce 20 mg/m², má být zvážena redukce dávky na 15 mg/m² nebo lze zvážit přerušování léčby kabazitaxelem. Údaje o podávání přípravku v dávce pod 20 mg/m² pacientům jsou omezené.

Současné užívání léčivých přípravků

Je třeba se vyvarovat současného podávání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory nebo silnými inhibitory CYP3A. U pacientů, u kterých je zapotřebí současné podávání silného inhibitoru CYP3A, je třeba zvážit snížení dávky kabazitaxelu o 25 % (viz body 4.4 a 4.5).

Zvláštní populace:

Pacienti s poruchou funkce jater

Kabazitaxel je extenzivně metabolizován v játrech. Pacientům s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5$ x horní hranice normálu (ULN) nebo aspartátaminotransferáza (AST) $> 1,5$ x ULN) má být dávka kabazitaxelu snížena na 20 mg/m². Kabazitaxel má být podáván pacientům s lehkou poruchou funkce jater se zvýšenou opatrností a za pečlivého sledování bezpečnosti.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5$ až $\leq 3,0$ x ULN) byla maximální tolerovaná dávka (MTD) 15 mg/m². U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, u kterých se předpokládá léčba kabazitaxelem, nemá dávka překročit 15 mg/m². Nicméně jsou k dispozici pouze omezené údaje o účinnosti při této dávce.

Kabazitaxel se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 x ULN) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ledvinami se kabazitaxel vylučuje minimálně. U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří nevyžadují hemodialýzu, není nutná žádná úprava dávky. Pacienti v terminálním stadiu selhání ledvin (clearance kreatininu (Cl_{CR} < 15 ml/min/1,73 m²) je z důvodu jejich stavu a omezeného množství dostupných údajů zapotřebí postupovat se zvýšenou opatrností a během léčby je nutné pečlivě kontrolovat jejich stav (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Při používání kabazitaxelu se u starších pacientů se nedoporučuje žádná specifická úprava dávkování (viz také body 4.4, 4.8 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné opodstatnění k používání kabazitaxelu u pediatrické populace.

Bezpečnost a účinnost kabazitaxelu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Cabazitaxel Fresenius Kabi je určen k intravenóznímu podání.

Návod k přípravě a podání léčivého přípravku viz bod 6.6.

Nesmí se používat infuzní vaky z PVC a polyuretanové infuzní sety.

Přípravek Cabazitaxel Fresenius Kabi se nesmí mísit s žádnými jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kabazitaxel, na jiné taxany, na polysorbát 80 nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Počet neutrofilů nižší než $1\,500/\text{mm}^3$.
- Těžká porucha funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$).
- Současné očkování vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Před zahájením infuze kabazitaxelu musí být všichni pacienti premedikováni (viz bod 4.2).

Pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska hypersenzitivních reakcí, zvláště během první a druhé infuze. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout během několika minut po zahájení infuze kabazitaxelu, proto musí být na pracovišti k dispozici zařízení vybavení k léčbě hypotenze a bronchospasmu. Mohou se vyskytnout těžké reakce zahrnující generalizovanou vyrážku/erytém, hypotenzi a bronchospasmus. Těžké hypersenzitivní reakce vyžadují okamžité přerušování podávání kabazitaxelu a příslušnou léčbu. U pacientů s hypersenzitivní reakcí musí být léčba kabazitaxelem ukončena (viz bod 4.3).

Útlum kostní dřeně

Může se vyskytnout útlum kostní dřeně projevující se jako neutropenie, anémie, trombocytopenie nebo pancytopenie (viz „Riziko neutropenie“ a „Anémie“ v bodě 4.4 níže).

Riziko neutropenie

Pacientům léčeným kabazitaxelem může být podle doporučení ASCO (American Society of Clinical Oncology) a/nebo podle současných lokálně platných doporučení profylakticky podáván G-CSF ke snížení rizika nebo ke zvládnutí neutropenických komplikací (febrilní neutropenie, dlouhodobá neutropenie nebo neutropenická infekce).

Primární profylaxy G-CSF je třeba zvážit u pacientů z vysoce rizikových klinických skupin (věk > 65 let, špatný celkový stav, předchozí epizody febrilní neutropenie, rozsáhlá dřívější radiace, špatný nutriční stav nebo jiné závažné komorbidity), které jsou predispozicí k častějším komplikacím z dlouhodobé neutropenie. Bylo prokázáno, že použití G-CSF omezuje incidenci a závažnost neutropenie. Neutropenie je nejčastějším nežádoucím účinkem kabazitaxelu (viz bod 4.8). Každotýdenní kontrola kompletního krevního obrazu je nezbytně nutná během cyklu 1 a nadále před každým léčebným cyklem poté, aby bylo možné dávku v případě potřeby upravit.

Dávku je třeba snížit v případě febrilní neutropenie nebo u neutropenie přetrvávající navzdory příslušné léčbě (viz bod 4.2).

Léčba má být znovu zahájena, pouze pokud se počet neutrofilů vrátí na hodnoty $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ (viz bod 4.3)

Gastrointestinální poruchy

Příznaky jako je bolest a citlivost břicha, horečka, přetrvávající zácpa, průjem s neutropenií nebo bez neutropenie mohou být časnými projevy závažné gastrointestinální toxicity a musí být ihned vyšetřeny a léčeny. Může být nutné léčbu kabazitaxelem odložit nebo ukončit.

Riziko nauzey, zvracení, průjmu a dehydratace

Jestliže se u pacientů po podání kabazitaxelu vyskytne průjem, mohou být léčeni obvykle používanými léky proti průjmům. Mají být zavedena vhodná opatření pro rehydrataci pacientů. Průjem se může vyskytnout častěji u pacientů, kteří dříve podstoupili ozařování břicha a pánve. K dehydratace dochází častěji u pacientů ve věku 65 let a starších. Je zapotřebí zavést vhodná opatření k rehydrataci pacientů a ke sledování a úpravě hladin elektrolytů v séru, zejména hladinu draslíku. V případě průjmu stupně ≥ 3 . stupně může být nutné odložit léčbu nebo snížit dávku (viz bod 4.2). Vyskytne-li se u pacientů nauzea nebo zvracení, je možné podat obvyklá antiemetika.

Riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků

U pacientů léčených kabazitaxelem bylo hlášeno gastrointestinální krvácení a perforace, ileus, kolitida, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Opatrnost je nutná zejména při léčbě pacientů s rizikem gastrointestinálních komplikací: pacienti s neutropenií, starší lidé, u pacientů současně užívajících NSAID, antiagregační léčbu nebo antikoagulancia a u pacientů s předchozí anamnézou radioterapie pánve nebo gastrointestinálního onemocnění, jako je ulcerace a gastrointestinální krvácení.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených kabazitaxel byly pozorovány případy periferní neuropatie, periferní senzorké neuropatie (např. parestzie, dysestezie) a periferní motorické neuropatie. Pacienty léčené kabazitaxelem je třeba poučit, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou příznaky neuropatie, jako je bolest, pálení, mravenčení, necitlivost nebo slabost. Lékaři mají před každou léčbou posoudit přítomnost nebo zhoršení neuropatie. Léčba má být odložena do zlepšení příznaků. Při přetrvávající periferní neuropatii stupně ≥ 2 má být dávka kabazitaxelu snížena z 25 mg/m² na 20 mg/m² (viz bod 4.2).

Anémie

Byla pozorována anémie u pacientů léčených kabazitaxelem (viz bod 4.8). Hemoglobin a hematokrit se mají zkontrolovat před zahájením léčby kabazitaxelem a pokud pacienti vykazují známky nebo příznaky anémie nebo ztráty krve. U pacientů s hladinou hemoglobinu <10 g/dl je zapotřebí postupovat opatrně a v případě klinické indikace zavést vhodná opatření.

Riziko selhání ledvin

Poruchy ledvin byly hlášeny v souvislosti se sepsí, závažnou dehydratací způsobenou průjmem, zvracením a obstrukční uropatií. Bylo pozorováno selhání ledvin včetně fatálních případů. Pokud tato situace nastane, je vhodné zavést příslušná opatření ke zjištění příčiny a intenzivně pacienty léčit.

Během léčby kabazitaxelem má být zajištěna dostatečná hydratace pacienta. Pacient má být upozorněn, aby okamžitě hlásil jakékoliv významné změny v denním objemu moči. Na počátku léčby má být stanovena hladina kreatininu v séru a vyšetřen krevní obraz, a totéž vždy, když pacient hlásí změnu ve vylučování moči. Léčba kabazitaxelem má být přerušena v případě jakéhokoli zhoršení renálních funkcí či selhání ledvin \geq stupně 3 dle CTCAE 4,0.

Respirační poruchy

Byly hlášeny případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy a intersticiálního plicního onemocnění a mohou být spojeny s fatálními následky (viz bod 4.8).

Pokud se objeví nové nebo se zhorší stávající plicní příznaky, pacienti musí být ihned vyšetřeni, pečlivě sledováni a vhodným způsobem léčeni. Doporučuje se přerušit léčbu kabazitaxelem do doby, než je stanovena diagnóza. Včasně použití podpůrných opatření může pomoci zlepšit stav. Přínos obnovení léčby kabazitaxelem musí být pečlivě zhodnocen.

Riziko srdečních arytmií

Byly hlášeny případy srdeční arytmie, nejčastěji tachykardie a fibrilace síní (viz bod 4.8).

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) může být vyšší pravděpodobnost výskytu určitých nežádoucích účinků včetně neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce jater

Léčba přípravkem Cabazitaxel Fresenius Kabi je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times$ ULN) (viz body 4.3 a 5.2).

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater má být dávka snížena (celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5 \times$ ULN nebo AST $> 1,5 \times$ ULN) (viz body 4.2 a 5.2).

Interakce

Je třeba se vyvarovat současného podávání se silnými inhibitory CYP3A, protože mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5). Pokud se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba pečlivě sledovat toxicitu a snížit dávku kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyvarovat se současnému podávání se silnými induktory CYP3A, protože mohou snížit plazmatickou koncentraci kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 395 mg alkoholu (ethanolu) v 1 ml, což odpovídá 39,5 % w/v. Množství ve 2,25ml dávce odpovídá 23 ml piva nebo 9 ml vína.

Dávka 45 mg tohoto přípravku podaná dospělému o hmotnosti 70 kg by vedla k expozici 12,7 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi o přibližně 2,12 mg/100 ml.

Malé množství alkoholu v tomto přípravku nemá žádné znatelné účinky. Zvláštní pozornost je však třeba vysoce rizikovým skupinám, jako jsou pacienti s onemocněním jater, epilepsií a pacienti s alkoholismem v anamnéze.

Polysorbát 80

Tento přípravek obsahuje 540 mg polysorbátu 80. Existuje riziko prodloužení QT intervalu a vzniku torsades de pointes při současném užívání přípravků prodlužujících QT/QTc interval nebo u pacientů s kongenitálním syndromem.

Antikoncepce

Muži musí během léčby kabazitaxelem a 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* prokázaly, že kabazitaxel je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A (80 % až 90 %) (viz bod 5.2).

Inhibitory CYP3A

Opakované podávání ketokonazolu (400 mg jednou denně), který je silným inhibitorem CYP3A, vedlo k 20% snížení clearance kabazitaxelu, což odpovídá 25% zvýšení AUC. Je třeba se vyvarovat souběžného podávání silných inhibitorů CYP3A (např. ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol), protože může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.4).

Současné podávání aprepitantu, středně silného inhibitoru CYP3A, nemělo žádný vliv na clearance kabazitaxelu.

Induktory CYP3A

Opakované podávání rifampinu (600 mg jednou denně), který je silným induktorem CYP3A, vedlo ke zvýšení clearance kabazitaxelu o 21 %, což odpovídá snížení AUC o 17 %.

Je třeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP3A (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital), protože snižuje plazmatické koncentrace kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.4). Kromě toho se pacienti mají vyhnout užívání třezalka tečkované.

OATP1B1

In vitro bylo také prokázáno, že kabazitaxel inhibuje transport proteinů organických aniontových transportních polypeptidů OATP1B1. Existuje riziko interakce se substráty OATP1B1 (např. statiny, valsartan, repaglinid), zejména během trvání infuze (1 hodina) a až 20 minut po ukončení infuze. Před podáním substrátů OATP1B1 se doporučuje dodržet odstup 12 hodin před aplikací infuze a nejméně 3 hodiny po ukončení infuze.

Očkování

Podávání živých nebo atenuovaných vakcín pacientům, kteří mají v důsledku chemoterapeutik oslabenou imunitu, může vést k vážné nebo fatální infekci. U pacientů užívajících kabazitaxel je třeba se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou. Neživé nebo inaktivované vakcíny lze podávat; nicméně odpověď na tyto vakcíny může být menší.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce

Z důvodu genotoxického rizika u kabazitaxelu (viz bod 5.3) musí muži používat účinnou antikoncepci během léčby kabazitaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání kabazitaxelu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3) a přechod kabazitaxelu placentární bariérou (viz bod 5.3). Stejně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může kabazitaxel způsobit poškození plodu u těhotných žen.

Kabazitaxel není indikován k použití u žen.

Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování kabazitaxelu a jeho metabolitů do mateřského mléka (viz bod 5.3).

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že kabazitaxel ovlivňuje reprodukční systém u samců potkanů a psů bez jakéhokoli funkčního vlivu na fertilitu (viz bod 5.3). Nicméně vzhledem k farmakologickým účinkům taxanů, jejich genotoxickému potenciálu pomocí aneugenního mechanismu a účinku několika sloučenin z této třídy na fertilitu ve studiích u zvířat, nelze vyloučit ovlivnění fertility u mužů.

Mužům léčeným kabazitaxelem se doporučuje, aby se předem poradili o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kabazitaxel má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může způsobit únavu a závratě. Pacienty je třeba upozornit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud během léčby zaznamenají tyto nežádoucí účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost kabazitaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem byla hodnocena ve 3 randomizovaných, otevřených, kontrolovaných studiích (TROPIC, PROSELICA a CARD), zahrnujících celkem 1092 pacientů s metastazujícím kastrocně rezistentním karcinomem prostaty, kteří byli léčeni kabazitaxelem v dávce 25 mg/m² jednou za 3 týdny. Medián trvání léčby kabazitaxelem byl 6 až 7 cyklů. Incidence vyplývající ze souhrnné analýzy těchto 3 studií jsou uvedeny níže a v tabulkovém seznamu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů byly anémie (99,0 %), leukopenie (93,0 %), neutropenie (87,9 %), trombocytopenie (41,1 %), průjem (42,1 %), únava (25,0 %) a astenie (15,4 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky ≥ 3 . stupně, které se vyskytly u minimálně 5 % pacientů, byly neutropenie (73,1 %), leukopenie (59,5 %), anémie (12,0 %), febrilní neutropenie (8,0 %) a průjem (4,7 %).

K přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u pacientů léčených kabazitaxelem ve všech 3 studiích s podobnou frekvencí (18,3 % v TROPIC, 19,5 % v PROSELICA a 19,8 % v CARD studii). Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 1,0$ %) vedoucími k vysazení kabazitaxelu byly hematurie, únava a neutropenie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a podle frekvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Intenzita nežádoucích účinků je odstupňována podle CTCAE 4.0 (stupeň $\geq 3 = G \geq 3$). Frekvence se týkají všech stupňů a jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky a abnormální hematologické nálezy hlášené u kabazitaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem ze souhrnné analýzy (n=1092)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně n (%)			Stupeň ≥ 3 n (%)
		Velmi časté	Časté	Méně časté	
Infekce a infekce	Infekce při neutropenii/sepse při neutropenii*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septický šok			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepse		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitida			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infekce močových		103 (9,4)		19 (1,7)
	Chřipka		22 (2,0)		0
	Cystitida		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infekce horních cest dýchacích		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Kandidóza		11 (1,0)		1 (<0,1)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie ^{a,*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anémie ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenie ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopenie ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febrilní neutropenie		87 (8,0)		87 (8,0)
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita			7 (0,6)	0
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehydratace		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykémie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemie			8 (0,7)	2 (0,2)
Psychiatrické poruchy	Insomnie		45 (4,1)		0
	Úzkost		13 (1,2)		0

	Stav zmatenosti		12 (1,1)		2 (0,2)
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie		64 (5,9)		0
	Porucha chuti		56 (5,1)		0
	Periferní neuropatie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Periferní senzoryrická neuropatie		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropatie			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestezie		46 (4,2)		0
	Hypestezie		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Závrať		63 (5,8)		0
	Bolest hlavy		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargie		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ischias			9 (0,8)	1 (<0,1)
Poruchy oka	Konjunktivitida		11 (1,0)		0
	Zvýšené slzení		22 (2,0)		0
Poruchy oka a labyrintu	Tinitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Srdeční poruchy*	Fibrilace síní		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachykardie		11 (1,0)		1 (<0,1)
Cévní poruchy	Hypotenze		38 (3,5)		5 (0,5)
	Hluboká žilní trombóza		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertenze		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatická hypotenze			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Návaly horka		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Zrudnutí			9 (0,8)	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Kašel		79 (7,2)		0
	Orofaryngeální bolest		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
	Plicní embolie		30 (2,7)		23 (2,1)
Gastrointestinální poruchy	Průjem	460 (42,1)			51 (4,7)
	Nauzea	347 (31,8)			14 (1,3)
	Zvracení	207 (19,0)			14 (1,3)
	Zácpa	202 (18,5)			8 (0,7)
	Bolest břicha		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsie		53 (4,9)		0
	Bolest v horní polovině břicha		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Hemoroidy		22 (2,0)		0
	Gastroesofageální refluxní choroba		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Rektální krvácení		14 (1,3)		4 (0,4)
	Sucho v ústech		19 (1,7)		2 (0,2)
	Břišní distenze		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Stomatitida		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritida			10 (0,9)	0
	Kolitida*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinální perforace			3 (0,3)	1 (<0,1)

	Krvácení do zažívacího traktu			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie		80 (7,3)		0
	Suchá kůže		23 (2,1)		0
	Erytém			8 (0,7)	0
	Porucha nehtů			8 (0,7)	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Bolest v končetině		76 (7,0)		9 (0,8)
	Svalové spazmy		51 (4,7)		0
	Myalgie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Muskuloskeletální bolest hrudníku		34 (3,1)		3 (0,3)
	Svalová slabost		31 (2,8)		1 (0,2)
	Bolest v boku		17 (1,6)		5 (0,5)
Poruchy ledvin a močových cest	Akutní selhání ledvin		21 (1,9)		14 (1,3)
	Selhání ledvin			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysurie		52 (4,8)		0
	Renální kolika		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematurie	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polakisurie		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefróza		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retence moči		36 (3,3)		4 (0,4)
	Inkontinence moči		22 (2,0)		0
		Obstrukce ureteru			8 (0,7)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest v oblasti pánve		20 (1,8)		5 (0,5)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenie	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pyrexie		90 (8,2)		5 (0,5)
	Periferní edém		96 (8,8)		2 (0,2)
	Zánět sliznic		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Bolest		36 (3,3)		7 (0,6)
	Bolest na hrudi		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edém			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Zimnice		12 (1,1)		0
	Malátnost		21 (1,9)		0
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti		81 (7,4)		0
	Zvýšená asparataminotransferáza		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Zvýšené aminotrans-			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a na základě laboratorních hodnot

* podrobně v odstavci níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie a související klinické příhody

Incidenci a závažnost neutropenie je možné omezit podáváním G-CSF (viz body 4.2 a 4.4).

Incidence neutropenie stupně ≥ 3 se na základě laboratorních údajů pohybovala v závislosti na použití G-CSF od 44,7 % až 76,7 %. Nejnižší incidence byla hlášena při použití profylaxe G-CSF. Podobně se incidence febrilní neutropenie stupně ≥ 3 pohybovala od 3,2 % do 8,6 %.

Neutropenické komplikace (včetně febrilní neutropenie, infekce při neutropenii/sepse při neutropenii a neutropenické kolitidy), které v některých případech vedly k úmrtí, byly hlášeny u 4,0 % pacientů s primární G-CSF profylaxí a u 12,8 % ostatních pacientů.

Srdeční poruchy a arytmie

V souhrnné analýze byly hlášeny srdeční příhody u 5,5 % pacientů, z nichž 1,1 % mělo srdeční arytmie stupně ≥ 3 . Incidence tachykardie u kabazitaxelu byla 1,0 %, z toho méně než 0,1 % bylo stupně ≥ 3 . Incidence fibrilace síní byla 1,3 %. Srdeční selhání bylo hlášeno u 2 pacientů (0,2 %), z nichž jeden měl fatální následky. Fatální fibrilace komor byla hlášena u 1 pacienta (0,3 %) a zástava srdce u 3 pacientů (0,5 %). Žádná z nich nebyla vyšetřovatelem považována za související s léčbou.

Hematurie

V souhrnné analýze byla frekvence hematurie všech stupňů 18,8 % při dávce 25 mg/m² (viz bod 5.1). Zavadějící příčiny, jsou-li zdokumentované, jako je progresse onemocnění, instrumentální vyšetření, infekce nebo léčba antikoagulanty/NSAID/kyselinou acetylsalicylovou, byly identifikovány téměř u poloviny případů.

Jiné laboratorní nálezy

V souhrnné analýze byla na základě abnormálních laboratorních hodnot incidence anémie ≥ 3 stupně 12 %, zvýšené AST 1,3 %, ALT 1,0 % a bilirubinu 0,5 %.

Gastrointestinální poruchy

Byla pozorována kolitida (včetně enterokolitidy a neutropenické enterokolitidy). Bylo také hlášeno gastrointestinální krvácení a perforace a ileus (střevní obstrukce) (viz bod 4.4).

Respirační poruchy

Případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy a intersticiálního onemocnění plic, někdy fatální, byly hlášeny s frekvencí „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit) (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Byly hlášeny případy cystitidy způsobené radiačním recall fenomenem, včetně hemoragické cystitidy, s frekvencí „méně časté“.

Pediatriká populace

Viz bod 4.2.

Další zvláštní populace

Starší pacienti

Z 1092 pacientů léčených kabazitaxelem dávkou 25 mg/m² ve studiích karcinomu prostaty bylo 755 pacientů starších 65 let, včetně 238 pacientů starších 75 let. Následující nehematologické nežádoucí účinky byly hlášeny s frekvencí o ≥ 5 % vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších ve srovnání s mladšími pacienty: únava (33,5 % vs. 23,7 %), astenie (23,7 vs. 14,2 %), zácpa (20,4 % vs. 14,2 %) a dyspnoe (10,3 % vs. 5,6 %). Neutropenie (90,9 % vs. 81,2 %) a trombocytopenie (48,8 % vs. 36,1 %) byly také o 5 % vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších ve srovnání s mladšími pacienty. Neutropenie stupně ≥ 3 a febrilní neutropenie byly hlášeny s nejvyššími rozdíly mezi oběma věkovými skupinami (o 14 % respektive 4 % vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let) (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Není známé žádné antidotum kabazitaxelu. Při předávkování lze předpokládat komplikace plynoucí ze zhoršení nežádoucích účinků, jako je útlum kostní dřeně a gastrointestinální poruchy. V případě předávkování má být pacient umístěn na specializovaném oddělení a má být pečlivě monitorován. Pacienti mají být co možná nejdříve po zjištění předávkování dostati G-CSF. Má být zavedena další vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, taxany, ATC kód: L01CD04

Mechanismus účinku

Kabazitaxel je cytostatikum, které působí narušením sítě mikrotubulů v buňkách. Kabazitaxel se váže na tubulin a podporuje seskupení tubulinu do mikrotubulů a současně inhibuje jejich rozklad. To vede ke stabilizaci mikrotubulů, což má za následek inhibici mitotických a interfázních buněčných funkcí.

Farmakodynamické účinky

Kabazitaxel vykazuje široké spektrum protinádorové aktivity proti pokročilým lidským nádorům xenogenně transplantovaným myším. Kabazitaxel je účinný u nádorů citlivých na docetaxel. Kromě toho má kabazitaxel prokazatelný účinek u nádorových modelů nereagujících na chemoterapii včetně docetaxelu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost kabazitaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem byla hodnocena v randomizované, otevřené, mezinárodní, multicentrické studii fáze III (studie EFC6193) u pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty, kteří byli předtím léčeni režimem obsahujícím docetaxel.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo celkové přežití (overall survival, OS).

Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresu [PFS, progression free survival, (definované jako doba od randomizace do progresu nádoru), progresu prostatického specifického antigenu (PSA), progresu bolesti nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve], výskyt odpovědi nádoru (tumour response rate) na základě kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST), progresi PSA (definovanou jako $\geq 25\%$ zvýšení u PSA nereagujících nebo $> 50\%$ u PSA reagujících), PSA odpověď (pokles hladin PSA v séru alespoň o 50 %), progresi bolesti [posouzeno pomocí současné škály intenzity bolesti (PPI, present pain intensity) pomocí McGill-Melzackova dotazníku a analgetického skóre (AS)] a odpovědi na bolest (definovaná jako o 2 body větší snížení od mediánu PPI ve výchozím stavu bez současného zvýšení AS nebo jako snížení o $\geq 50\%$ od průměrného AS bez jakéhokoli současného zvýšení bolesti).

Do studie bylo randomizováno celkem 755 pacientů, kteří dostávali buď kabazitaxel v dávce 25 mg/m² intravenózně každé 3 týdny po dobu maximálně 10 cyklů s prednisonem nebo prednisolonem v dávce 10

mg perorálně denně (n=378), nebo mitoxantron 12 mg/m² intravenózně každé 3 týdny po dobu maximálně 10 cyklů s prednisonem nebo prednisolonem v dávce 10 mg perorálně denně (n=377).

Studie zahrnovala pacienty starší 18 let s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty buď měřitelným dle kritérií RECIST nebo neměřitelným onemocněním s rostoucími hladinami PSA nebo výskytem nových lézí a výkonnostním stavem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 až 2. Pacienti museli mít hladinu neutrofilů > 1 500/mm³, trombocyty > 100 000/mm³, hemoglobin > 10 g/dl, kreatinin <1,5 x ULN, celkový bilirubin <1 x ULN, AST a ALT <1,5 x ULN.

Do studie nebyli zahrnuti pacienti s anamnézou městnavého srdečního selhání nebo s infarktem myokardu prodělaným v průběhu uplynulých 6 měsíců nebo pacienti s nekontrolovanými srdečními arytmiemi, anginou pectoris a/nebo hypertenzí.

Demografické údaje, včetně věku, rasy a výkonnostního stavu ECOG (0 až 2), byly v obou léčebných ramenech vyrovnané. Ve skupině léčené kabazitaxelem byl průměrný věk 68 let, rozmezí (46–92) a rasová distribuce následující: 83,9 % kavkazská, 6,9 % asijská/orientální, 5,3 % černošská a 4 % jiná populace.

Medián počtu cyklů byl 6 ve skupině s kabazitaxelem a 4 ve skupině s mitoxantronem. Počet pacientů, kteří dokončili léčbu v rámci studie (10 cyklů), byl 29,4 % ve skupině s kabazitaxelem a 13,5 % ve srovnávací skupině.

Celkové přežití bylo významně delší u kabazitaxelu ve srovnání s mitoxantronem (15,1 měsíce oproti 12,7), přičemž riziko úmrtí bylo o 30 % nižší než u mitoxantronu (viz tabulka 3 a obrázek 1).

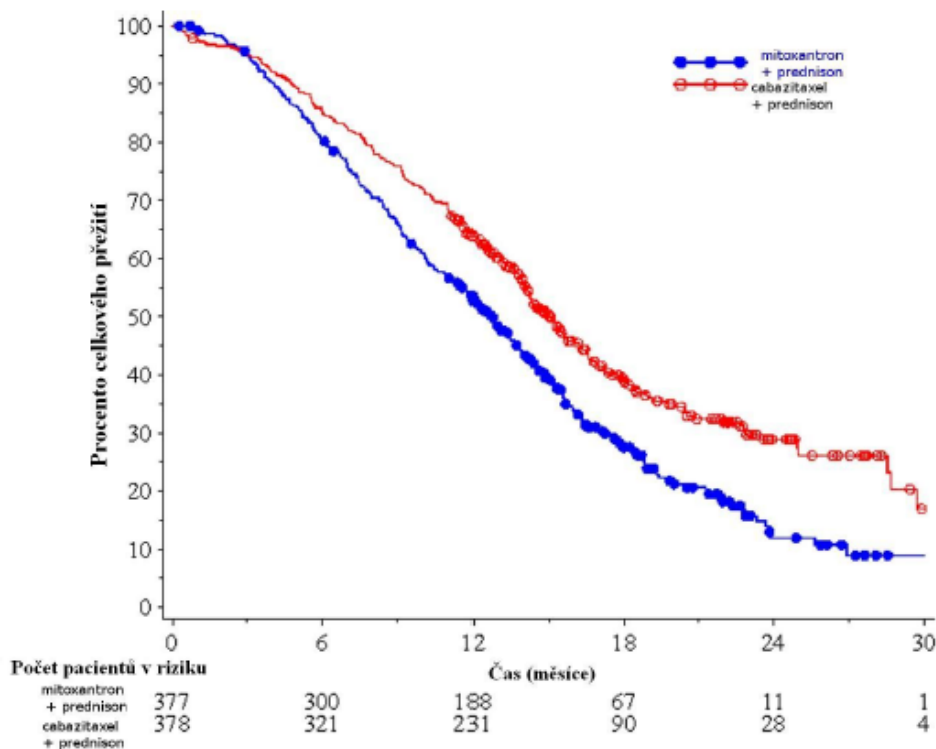
Podskupina 59 pacientů dostávala v minulosti kumulativní dávku docetaxelu <225 mg/m² (29 pacientů v rameni kabazitaxelu, 30 pacientů v rameni mitoxantronu). V této skupině pacientů nebyl významný rozdíl v celkovém přežití (HR (95% CI) 0,96 (0,49–1,86)).

Tabulka 3: Účinnost kabazitaxelu ve studii EFC6193 při léčbě pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty

	kabazitaxel + prednison n=378	mitoxantron+prednison n=377
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Medián doby přežití (měsíce) (95% CI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Poměr rizik (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59–0,83)	
p-hodnota	<0,0001	

¹ odhad HR na základě Coxova modelu, poměr rizika menší než jedna svědčí ve prospěch kabazitaxelu

Obrázek 1: Kaplan Meierovy křivky celkového přežití (EFC6193)



V ramenu s kabazitaxelem bylo zjištěno zlepšení PFS při srovnání s mitoxantronem, a to 2,8 (2,4–3,0) měsíce oproti 1,4 (1,4–1,7), HR (95%CI) 0,74 (0,64–0,86), $p < 0,0001$.

U pacientů léčených kabazitaxelem byl významně vyšší výskyt odpovědi nádoru, a to 14,4 % (95% CI: 9,6–19,3) ve srovnání s 4,4 % (95% CI: 1,6–7,2) u pacientů léčených mitoxantronem, $p = 0,0005$.

Sekundární cílové parametry zahrnující PSA byly v ramenu s kabazitaxelem pozitivní. Medián doby do progresu PSA byl 6,4 měsíce (95% CI: 5,1–7,3) u pacientů léčených kabazitaxelem ve srovnání s 3,1 měsíci (95% CI: 2,2–4,4) u pacientů léčených mitoxantronem, HR 0,75 měsíce (95% CI: 0,63–0,90), $p = 0,0010$. Odpověď PSA byla dosažena u 39,2 % (95% CI: 33,9–44,5) pacientů léčených kabazitaxelem oproti 17,8 % pacientů léčených mitoxantronem (95% CI: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

Mezi oběma rameny studie nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl z hlediska progresu bolesti a odpovědi na léčbu.

V mezinárodní multicentrické randomizované otevřené klinické studii noninferiority fáze III (studie EFC11785) bylo 1200 pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty, dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel, randomizováno do skupiny dostávající kabazitaxel v dávce 25 mg/m^2 ($n = 602$) nebo 20 mg/m^2 ($n = 598$). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS).

Studie splnila primární cíl prokázat noninferioritu kabazitaxelu v dávce 20 mg/m^2 ve srovnání s dávkou 25 mg/m^2 (viz tabulka 4). Statisticky významně vyšší procento ($p < 0,001$) pacientů vykazovalo odpověď PSA ve skupině 25 mg/m^2 (42,9 %) ve srovnání se skupinou 20 mg/m^2 (29,5 %). Bylo pozorováno statisticky významně vyšší riziko progresu PSA u pacientů s dávkou 20 mg/m^2 ve srovnání s dávkou 25 mg/m^2 (HR 1,195; 95% CI: 1,025 až 1,393). Nebyl zjištěn žádný statistický rozdíl s ohledem na ostatní sekundární cílové parametry (PFS, odpověď nádoru a bolesti, progresu nádoru a bolesti a čtyři podkategorie dotazníku FACT-P).

Tabulka 4: Celkové přežití ve studii EFC11785, rameno kabazitaxelu 25 mg/m^2 oproti kabazitaxelu 20 mg/m^2 (analýza intent-to-treat) - Primární cílový ukazatel účinnosti

	CBZ20+PRED n=598	CBZ20+PRED n=602
Celkové přežití		
Počet úmrtí, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Medián přežití (95% CI) (měsíců)	13,4 (12,19 až 14,88)	14,5 (13,47 až 15,28)
Poměr rizik (Hazard Ratio) ^a		
oproti CBZ25+PRED	1,024	-
lstranný 98,89% UCI	1,184	-
lstranný 95% LCI	0,922	-

CBZ20=kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=kabazitaxel 25 mg/m², PRED=prednison/prednisolon CI=interval spolehlivosti, LCI=dolní limit intervalu spolehlivosti, UCI=horní limit intervalu spolehlivosti

^a poměr rizik se odhaduje pomocí Coxova regresního modelu relativního rizika. Poměr rizik < 1 ukazuje na nižší riziko kabazitaxelu 20 mg/m² ve srovnání s 25 mg/m².

Bezpečnostní profil kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² pozorovaný ve studii EFC11785 byl kvalitativně a kvantitativně podobný profilu pozorovanému ve studii EFC6193. Studie EFC11785 prokázala lepší bezpečnostní profil kabazitaxelu v dávce 20 mg/m².

Tabulka 5: Souhrn údajů o bezpečnosti pro kabazitaxel v ramenu 25 mg/m² oproti ramenu 20 mg/m² ve studii EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Medián počtu cyklů/medián trvání léčby	6/18 týdnů	7/21 týdnů
Počet pacientů s redukcí dávky n (%)	Od 20 do 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) Od 15 do 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	Od 25 do 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) Od 20 do 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) Od 15 do 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Nežádoucí účinky všech stupňů^a (%)		
Průjem	30,7	39,8
Nauzea	24,5	32,1
Únava	24,7	27,1
Hematurie	14,1	20,8
Astenie	15,3	19,7
Snížená chuť k jídlu	13,1	18,5
Zvracení	14,5	18,2
Zácpa	17,6	18,0
Bolest zad	11,0	13,9
Klinická neutropenie	3,1	10,9
Infekce močových cest	6,9	10,8
Periferní sensorická neuropatie	6,6	10,6
Dysgeuzie	7,1	10,6
Nežádoucí účinky stupně ≥ 3^b (%)		
Klinická neutropenie	2,4	9,6
Febrilní neutropenie	2,1	9,2
Hematologické abnormality (%)		
Neutropenie stupně ≥ 3	41,8	73,3
Anémie stupně ≥ 3	9,9	13,7
Trombocytopenie stupně ≥ 3	2,6	4,2

CBZ20=kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=kabazitaxel 25 mg/m², PRED=prednison/prednisolon

^a Nežádoucí účinky všech stupňů s incidencí vyšší než 10 %

^b Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 s incidencí vyšší než 5 %

^c Na základě laboratorních hodnot

V prospektivní, nadnárodní, randomizované, aktivně kontrolované a otevřené studii fáze IV (studie LPS14201/CARD) bylo 255 pacientů s metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), kteří byli dříve léčeni režimem obsahujícím docetaxel a léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (abirateron nebo enzalutamid, s progresí onemocnění do 12 měsíců od zahájení léčby), byli randomizováni k podávání buď kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² každé 3 týdny plus prednison/prednisolon v dávce 10 mg denně (n=129) nebo látkami cílenými na androgenní receptor (abirateron 1000 mg jednou denně plus prednison/prednisolon 5 mg dvakrát denně nebo enzalutamid 160 mg jednou denně) (n=126). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez radiografické progresy (rPFS) definované pracovní skupinou pro rakovinu prostaty-2 (PCWG2). Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití, přežití bez progresy, odpověď PSA a odpověď nádoru.

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Na začátku byl celkový věkový medián 70 let, 95 % pacientů mělo ECOG PS 0 až 1 a medián Gleasonova skóre byl 8. Šedesát jedna procent pacientů absolvovalo předchozí léčbu pomocí léčivé látky cílené na androgenní receptor po předchozí léčbě docetaxelem.

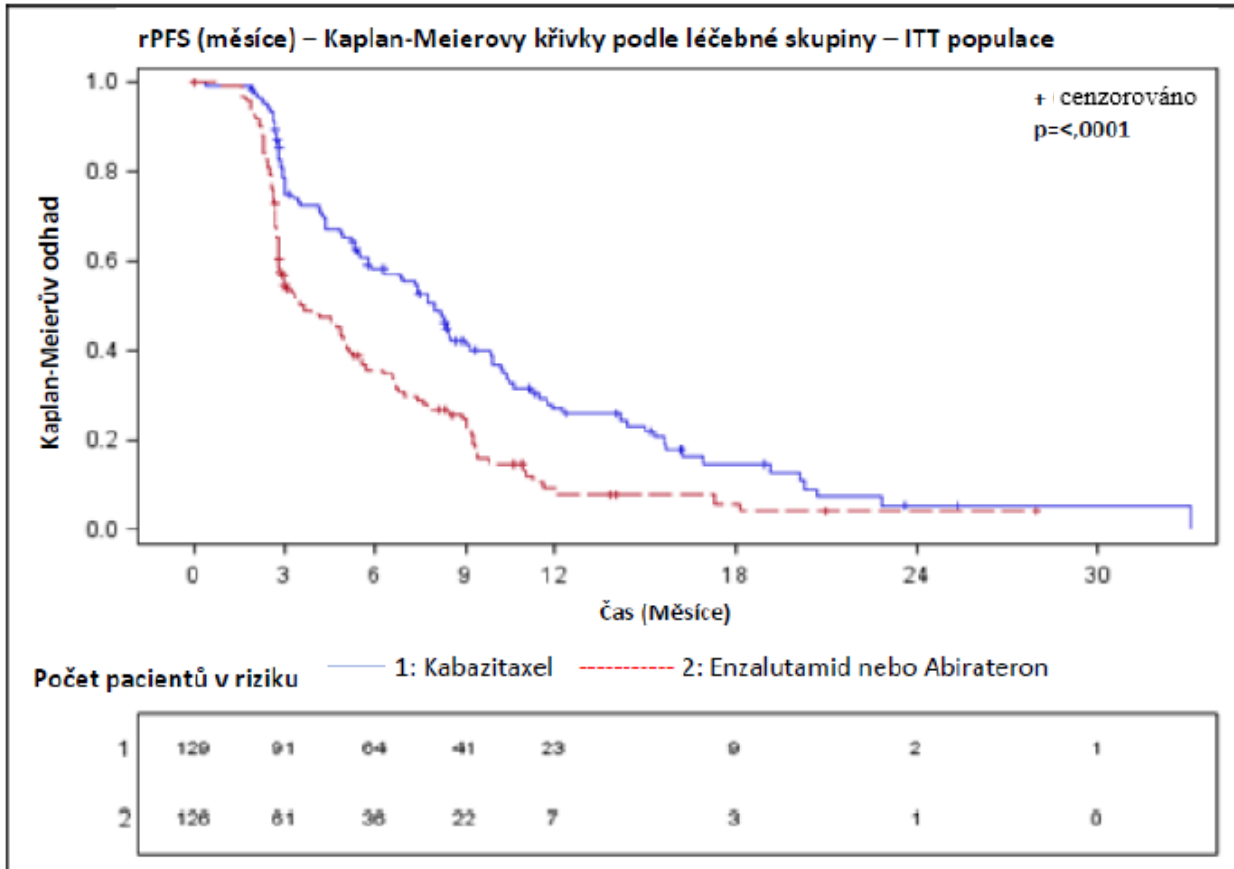
Studie splnila svůj hlavní cíl: rPFS bylo významně delší u kabazitaxelu ve srovnání s léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (AR) (8,0 měsíce oproti 3,7), se 46% snížením rizika radiografické progresy ve srovnání s léčivou látkou cílenou na AR (viz tabulka 6 a obrázek 2).

Tabulka 6: Účinnost kabazitaxelu ve studii CARD při léčbě pacientů s metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (analýza intent-to-treat) – Přežití bez radiografické progresy (rPFS)

	kabazitaxel + prednison/prednisolon + G-CSF n=129	androgenní receptor: abirateron + prednison/prednisolon nebo enzalutamid n=126
Počet událostí k datu uzávěrky (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Medián rPFS (měsíce) (95% CI)	8,0 (5,7 až 9,2)	3,7 (2,8 až 5,1)
Poměr rizik (HR) (95% CI)		0,54 (0,40 až 0,73)
p-hodnota ¹		< 0,0001

¹ stratifikovaný long-rank test, práh významnosti = 0,05

Obrázek 2: Primární cílový parametr: Kaplan-Meierova křivka radiografické progresse PFS (ITT populace)



Přeškrtnuté značky obsahují cenzorovaná data.

Plánované analýzy podskupin pro rPFS založené na stratifikačních faktorech v randomizaci prokázali u pacientů, kteří dostávali léčivou látku cílenou na AR před léčbou docetaxelem, poměr rizika 0,61 (95% CI: 0,39 až 0,96) a poměr rizika 0,48 (95% CI: 0,32 až 0,70) u pacientů, kteří dříve dostávali látku cílenou na AR až po léčbě docetaxelem.

Kabazitaxel byl statisticky superiorní ve srovnání s látkami cílenými na androgenní receptory pro každý z alfa-chráněných klíčových sekundárních parametrů, včetně celkového přežití (13,6 měsíců pro rameno s kabazitaxelem oproti 11,0 měsíců pro rameno s látkou cílenou na AR, HR 0,64, 95% CI: 0,46 až 0,89; $p=0,008$), přežití bez progresse (4,4 měsíce u kabazitaxelové větve oproti 2,7 měsíce u AR-cílené látky, HR 0,52; 95% CI: 0,40 až 0,68), potvrzená odpověď PSA (36,3 % u kabazitaxelového ramene oproti 14,3 % v rameni u léčivých látek cílených na AR, $p=0,0003$) a nejlepší odpověď nádoru (36,5 % pro kabazitaxelové rameno oproti 11,5 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, $p=0,004$).

Bezpečnostní profil kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² pozorovaný ve studii CARD byl celkově konzistentní s profily pozorovanými ve studiích TROPIC a PROSELICA (viz bod 4.8). Incidence nežádoucích účinků stupně ≥ 3 byla 53,2 % v rameni s kabazitaxelem oproti 46,0 % v rameni s látkou cílenou na AR. Incidence závažných nežádoucích účinků stupně ≥ 3 byla 31,7 % v rameni s kabazitaxelem oproti 37,1 % v rameni s látkou cílenou na AR. Incidence pacientů, kteří trvale ukončili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, byla 19,8 % v rameni s kabazitaxelem oproti 8,1 % v rameni s látkou cílenou na AR. Incidence pacientů, u kterých výskyt nežádoucích účinků vedl k úmrtí, byla 5,6 % v rameni s kabazitaxelem oproti 10,5 % v rameni s látkou cílenou na AR.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s kabazitaxelem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinomu prostaty (informace o použití v pediatrické populaci, viz bod 4.2).

Kabazitaxel byl hodnocen v otevřené, multicentrické studii fáze 1/2 provedené na celkem 39 pediatrických pacientech (ve věku 4 až 18 let pro část fáze 1 studie a ve věku 3 až 16 let pro část fáze 2 studie). Fáze 2 této studie neprokázala účinnost kabazitaxelu v monoterapii u pediatrické populace s rekurentním nebo refrakterním difúzním intrinsickým pontinním gliomem (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) a gliomem vysokého stupně malignity (high grade glioma, HGG) léčených dávkou 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena u 170 pacientů včetně pacientů s pokročilým stadiem solidních nádorů (n=69), metastazujícím karcinomem prsu (n=34) a metastazujícím karcinomem prostaty (n=67). Těmto pacientům byl podáván kabazitaxel v dávkách 10 až 30 mg/m² jednou týdně nebo jednou za 3 týdny.

Absorpce

Po jednodinové intravenózní aplikaci kabazitaxelu o dávce 25 mg/m² u pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty (n=67), byla C_{max} 226 ng/ml (variační koeficient (CV): 107 %) a této hodnoty bylo dosaženo na konci jednodinové infuze (T_{max}). Průměrná AUC byla 991 ng.h/ml (CV: 34 %). Při podávání dávky 10 až 30 mg/m² nebyly u pacientů se solidními nádory (n=126) pozorovány žádné významné odchylky v proporcionalitě k dávce.

Distribuce

Distribuční objem (V_{ss}) byl v rovnovážném stavu 4870 l (2640 l/m² pro pacienta s mediánem BSA 1,84 m²).

In vitro byla vazba kabazitaxelu na proteiny v lidském séru 89–92 % a nebyla satureovatelná až do 50 000 ng/ml, což pokrývá maximální koncentraci pozorovanou v klinických studiích. Kabazitaxel se v lidském séru váže zejména na albumin (82,0 %) a lipoproteiny (87,9 % na HDL, 69,8 % na LDL a 55,8 % na VLDL). Poměry koncentrací krev/plazmy *in vitro* se v lidské krvi pohybovaly od 0,90 do 0,99, což ukazuje, že kabazitaxel byl rovnoměrně distribuován mezi krev a plazmu.

Biotransformace

Kabazitaxel je extenzivně metabolizován v játrech (> 95 %), především izoenzymem CYP3A (80 % až 90 %). Kabazitaxel je hlavní cirkulující složka v lidské plazmě. Kromě toho bylo v plazmě detekováno sedm metabolitů (včetně 3 aktivních metabolitů vznikajících O-demetylací), s jedním převažujícím metabolitem, který tvoří 5% výchozí expozice. U člověka je močí a stolicí vylučováno kolem 20 metabolitů kabazitaxelu.

Na základě studií *in vitro* by se potenciální riziko inhibice kabazitaxelem v klinicky relevantních koncentracích mohlo týkat léčivých přípravků, které jsou hlavními substráty CYP3A. V klinické studii bylo prokázáno, že kabazitaxel (25 mg/m² podávaný jako jednorázová jednodinová infuze) neměnil plazmatické hladiny midazolamu, který je substrátem CYP3A. Proto se u terapeutických dávek neočekává, že by současné podávání substrátů CYP3A s kabazitaxelem mělo klinický dopad na pacienta. Neexistuje žádné potenciální riziko inhibice léčivých přípravků, které jsou substráty jiných enzymů CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 a 2D6), stejně jako není žádné potenciální riziko indukce kabazitaxelem u léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A, CYP2C9 a CYP3A. Kabazitaxel neinhiboval *in vitro* hlavní biotransformační dráhu warfarinu na 7-hydroxywarfarin, která je zprostředkována CYP2C9. Proto se *in vivo* neočekává žádná farmakokinetická interakce kabazitaxelu s warfarinem.

In vitro kabazitaxel nevykazoval inhibici proteinů mnohočetné lékové rezistence (MRP, multidrug resistant proteins): MRP1 a MRP2 ani transportéru organických kationtů 1 (OCT1, organic cation transporter 1). Klinicky bylo prokázáno, že kabazitaxel inhibuje transport P-glykoproteinu (PgP) (digoxin, vinblastin), BCRP (proteiny odolné proti rakovině prsu) (methotrexát) a OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide) (CCK8) v koncentracích nejméně 15násobných, zatímco transport OATP1B1 (estradiol-17β-glukuronid) je inhibován v koncentracích pouze 5násobných. Proto riziko interakce se substráty MRP, OCT1, PgP, BCRP a OATP1B3 *in vivo* je nepravděpodobné v dávce 25 mg/m². Riziko

interakce s OATP1B1 transportérem existuje zejména během trvání infuze (1 hodina) a až 20 minut po ukončení infuze (viz bod 4.5).

Eliminace

Po jednohodinové intravenózní infuzi [¹⁴C]-kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² bylo přibližně 80 % podané dávky eliminováno během 2 týdnů. Kabazitaxel je vylučován převážně stolicí ve formě několika metabolitů (76 % podané dávky); zatímco podíl ledvin na vylučování kabazitaxelu a metabolitů je menší než 4 % dávky (2,3 % léčivého přípravku se vyloučí močí v nezměněné formě).

Kabazitaxel měl vysokou plazmatickou clearance 48,5 l/h (26,4 l/h/m², medián BSA 1,84 m²) a dlouhý terminální poločas 95 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Farmakokinetické populační analýzy zahrnovaly 70 pacientů ve věku 65 let a starších (57 pacientů ve věku 65 až 75 let a 13 pacientů nad 75 let), přičemž nebyl pozorován žádný vliv věku na farmakokinetiku kabazitaxelu.

Pediatričtí pacienti

Bezpečnost a účinnost kabazitaxelu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater

Kabazitaxel je eliminován především metabolickou cestou v játrech.

Specializovaná studie u 43 onkologických pacientů s poruchou funkce jater prokázala, že lehká porucha (celkový bilirubin >1 až ≤ 1,5 x ULN nebo AST > 1,5 x ULN) nebo středně těžká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 3,0 x ULN) nemají vliv na farmakokinetiku kabazitaxelu. Maximální tolerovaná dávka (MTD) kabazitaxelu byla 20 mg/m² u lehké poruchy funkce jater a 15 mg/m² u středně těžké poruchy funkce jater.

U 3 pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin >3 ULN) došlo ke snížení clearance o 39 % v porovnání s pacienty s lehkou poruchou funkce jater, což naznačuje určitý vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku kabazitaxelu. MTD kabazitaxelu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena.

Na základě údajů o bezpečnosti a snášenlivosti má být u pacientů s lehkou poruchou funkce jater dávka snížena (viz body 4.2, 4.4). Přípravek Cabazitaxel Fresenius Kabi je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Kabazitaxel je vylučován ledvinami minimálně (2,3 % dávky). Farmakokinetická populační analýza, která byla provedena ve skupině 170 pacientů, a která zahrnovala 14 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozmezí 30 až 50 ml/min) a 59 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozmezí 50 až 80 ml/min) prokázala, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá významný vliv na farmakokinetiku kabazitaxelu. Toto bylo potvrzeno speciální srovnávací farmakokinetickou studií u pacientů se solidním nádorem s normální funkcí ledvin (8 pacientů), se středně těžkou (8 pacientů) a těžkou (9 pacientů) poruchou funkce ledvin, kteří byly léčeni několika cykly kabazitaxelu v jednorázové intravenózní infuzi až do 25 mg/m².

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale vyskytly se u psů po jednorázovém podání, při podávání 5 dní a při podávání jednou týdně po expozicích nižších než klinických, a pravděpodobně jsou důležité pro klinické použití, byly následující: arteriolární/periarterolární nekróza jater, hyperplazie žlučových a/nebo hepatocelulární nekróza (viz bod 4.2).

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale vyskytly se ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů při expozicích vyšších než klinických, a pravděpodobně jsou důležité

pro klinické použití, byly poruchy zraku charakterizované otokem/degenerací subkapsulárních vláken v čočce. Tyto účinky byly po 8 týdnech částečně reverzibilní.

Studie kancerogenity nebyly s kabazitaxelem provedeny.

V testu bakteriální reverzní mutace (Amesův test) kabazitaxel nenavozoval mutace. V *in vitro* testu v lymfocytech člověka nebyl klastogenní (nedošlo k indukci strukturálních chromozomálních aberací, byl však zvýšen počet polyploidních buněk) a indukoval zvýšení počtu mikronukleů v *in vivo* testech u potkanů. Tyto nálezy genotoxicity (pomocí aneugenního mechanismu) jsou však dány farmakologickým účinkem léčivé látky (inhibice depolymerizace tubulinu).

U samců potkanů nemělo podávání kabazitaxelu vliv na schopnost páření ani na fertilitu. Nicméně ve studiích toxicity opakovaného podávání byla u potkanů pozorována degenerace semenných váčků a atrofie semenotvorných kanálků varlat a u psů testikulární degenerace (minimální nekróza jednotlivých epiteliálních buněk v nadvarleti). Expozice u zvířat byly podobné nebo nižší než expoziční pozorované u osob, jimž byly podávány odpovídající klinické dávky kabazitaxelu.

Při intravenózním podávání samicím potkanům jednou denně od 6. do 17. dne gestace vyvolal kabazitaxel embryofetální toxicitu vázanou na toxicitu matky, která znamenala úmrtí plodů a sníženou průměrnou fetální hmotnost spojenou s opožděnou osifikací skeletu. Expozice u zvířat byly nižší než expoziční pozorované u člověka při podávání odpovídajících klinických dávek kabazitaxelu. U potkanů kabazitaxel prochází placentární bariérou.

U potkanů se kabazitaxel a jeho metabolity vylučují do mateřského mléka v množství odpovídajícím až 1,5 % z podané dávky během 24 hodin.

Hodnocení environmentálních rizik (ERA)

Výsledky studií hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že použití kabazitaxelu nezpůsobí signifikantní riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6 likvidace nepoužitého léčivého přípravku).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80
Bezvodý ethanol
Kyselina citronová

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po otevření

Injekční lahvička slouží k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není použita ihned, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po konečném naředění v infuzním vaku/láhvi

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku byla prokázána na dobu 8 hodin při teplotě 15-30 °C (včetně 1 hodiny trvání infuze) a na dobu 48 hodin při uchovávání v chladničce (včetně 1 hodiny trvání infuze) v infuzních nádobách bez PVC.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

3 ml koncentrátu v 6ml injekční lahvičce z čirého trubicového skla (třídy I) uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou (sérum) a oranžovým hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku k jednorázovému použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Cabazitaxel Fresenius Kabi mohou připravovat a podávat pouze pracovníci vyškolení v zacházení s cytotoxickými látkami. Těhotné pracovnice nesmí s přípravkem zacházet.

Stejně jako při práci s jinými cytostatickými látkami je zapotřebí dbát zvýšenou opatrnost při manipulaci a přípravě roztoků Cabazitaxel Fresenius Kabi, což znamená používat ochranné prostředky, osobní ochranné pomůcky (např. rukavice) a bezpečné postupy přípravy.

Pokud se kabazitaxel v kterémkoli kroku manipulace dostane do kontaktu s kůží, ihned ji důkladně omyjte mýdlem a vodou. Pokud se dostal do kontaktu se sliznicemi, ihned a důkladně je omyjte vodou.

Příprava pro intravenózní podání

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven k přidání do infuzního roztoku.

NEPOUŽÍVEJTE společně s jinými kabazitaxelovými léčivými přípravky s odlišnou koncentrací kabazitaxelu. Přípravek Cabazitaxel Fresenius Kabi obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu (s deklarovaným objemem minimálně 3 ml).

Injekční lahvička je k jednorázovému použití a má být použita ihned. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

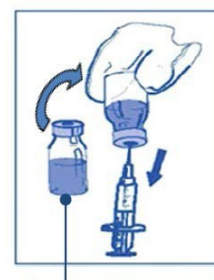
K podání předepsané dávky může být zapotřebí více než jedna lahvička přípravku Cabazitaxel Fresenius Kabi.

Proces ředění pro přípravu infuzního roztoku musí být proveden aseptickým způsobem.

Příprava infuzního roztoku

Krok 1

Pomocí kalibrované stříkačky s jehlou asepticky odeberte požadované množství přípravku Cabazitaxel Fresenius Kabi (který obsahuje 20 mg/ml kabazitaxelu). Například na dávku 45 mg kabazitaxelu je zapotřebí 2,25 ml přípravku Cabazitaxel Fresenius Kabi.



koncentrace 20 mg/ml

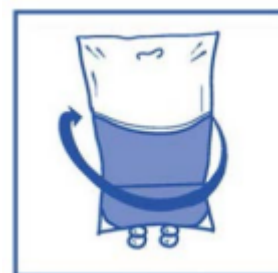
Krok 2

Do sterilní nádoby bez PVC obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) vstříkněte odebraný objem. Koncentrace infuzního roztoku má být mezi 0,10 mg/ml a 0,26 mg/ml.



Krok 3

Vyjměte stříkačku a houpavým pohybem ručně promíchejte obsah infuzního vaku nebo lahve. Infuzní roztok je čirý bezbarvý roztok.



Krok 4

Stejně jako ostatní parenterální přípravky je nutné výsledný infuzní 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 ihned. Doba uchování po prvním otevření však může být za určitých podmínek uvedených v bodě 6.3 delší.

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

Pro přípravě a podávání kabazitaxelu nepoužívejte PVC infuzní vaky nebo polyuretanové infuzní sety.

Cabazitaxel Fresenius Kabi se nesmí mísit s žádnými jinými léčivými přípravky než těmi, které jsou uvedeny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek a veškerý materiál použitý k jeho rekonstituci, ředění a podávání musí být zlikvidován podle nemocničních postupů platných pro cytotoxické látky a v souladu s platnými právními předpisy týkajícími se likvidace odpadu z nebezpečných materiálů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/112/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 01.11.2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 9. 2025