

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eleber 60 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 40 mg kabazitaxelu.

Jedna injekční lahvička s 1,5 ml (nominální objem) koncentrátu obsahuje 60 mg kabazitaxelu.

Po úvodním naředění přiloženým rozpouštědlem obsahuje jeden ml roztoku 10 mg kabazitaxelu.

Upozornění: Injekční lahvička s koncentrátem přípravku Eleber 60 mg/1,5 ml (plnicí objem 73,2 mg kabazitaxelu v 1,83 ml) a injekční lahvička s rozpouštědlem (plnicí objem 5,67 ml) obsahují nadbytečný objem, aby byly kompenzovány ztráty roztoku během přípravy. Tímto přeplněním je zajištěno, že po naředění **VEŠKERÝM** objemem dodávaného rozpouštědla bude výsledná koncentrace roztoku kabazitaxelu 10 mg/ml.

Pomocná látka se známým účinkem:

Injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 1 560 mg polysorbátu 80 (E 433).

Injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 542,4 mg 100% ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý bezbarvý až světle žlutý viskózní roztok.

Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití přípravku Eleber má být omezeno na oddělení specializovaná na podávání cytotoxických látek a má probíhat pouze pod dozorem lékaře, který má zkušenost s používáním protinádorové chemoterapie. Na pracovišti musí být k dispozici zařízení a vybavení k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí, jako jsou hypotenze a bronchospasmus (viz bod 4.4).

Premedikace

Doporučená premedikace má být podána alespoň 30 minut před každým podáním přípravku Eleber; ke zmírnění rizika a závažnosti hypersenzitivity mají být intravenózně podány následující léčivé přípravky:

- antihistaminikum (dexchlorfeniramin 5 mg nebo difenhydramin 25 mg nebo ekvivalent).
- kortikosteroid (dexamethason 8 mg nebo ekvivalent).
- antagonist H₂ (viz bod 4.4).

Doporučuje se profylaxe antiemetiky, která lze podle potřeby podat perorálně nebo intravenózně. Je třeba zajistit dostatečnou hydrataci pacienta po celou dobu léčby, aby se předešlo komplikacím, jako je renální selhání.

Dávkování

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

Úprava dávky

K úpravě dávky je třeba přikročit, pokud pacient zaznamená 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 účinku, a dokud nebude hladina neutrofilů $> 1\,500$ 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 .

Pokud se u pacientů vyskytne kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků i při dávce 20 mg/m², má být zvážena redukce dávky na 15 mg/m² nebo přerušeno podávání přípravku Eleber. Údaje o podávání přípravku v dávce pod 20 mg/m² jsou omezené.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Kabazitaxel je ve velké míře metabolizován v játrech. Pacientům s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5 \times$ horní limit normálních hodnot (ULN) nebo aspartátaminotransferázy (AST) $> 1,5 \times$ ULN) má být snížena dávka kabazitaxelu na 20 mg/m². Kabazitaxel má být podáván u pacientů 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 $\leq 3,0 \times$ 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 této dávky.

Kabazitaxel nesmí být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times$ ULN) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Ledvinami je kabazitaxel vylučován minimálně. U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří nevyžadují hemodialýzu, není zapotřebí upravovat dávku. U pacientů v terminálním stadiu renálního selhání (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 je pečlivě monitorovat (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

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

Současně užívané léčivé přípravky

Je třeba vyvarovat se současného podávání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory nebo silnými inhibitory CYP3A. U pacientů, jimž je zapotřebí současně podávat silný inhibitor CYP3A, je třeba zvážit snížení dávky kabazitaxelu o 25 % (viz body 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace

Užití kabazitaxelu není opodstatněné u pediatrické populace.

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

Způsob podání

Přípravek Eleber je určen k intravenóznímu podání.

Návod k přípravě léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

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

Přípravek Eleber nesmí být mísen 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 menší než $1\,500/\text{mm}^3$.
- Těžká porucha funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$).
- Souběžné očkování vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

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

Pacienty je třeba pečlivě sledovat kvůli hypersenzitivním reakcím, a to především 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 a vybavení k léčbě hypotenze a bronchospasmu. Mohou se vyskytnout závažné reakce zahrnující generalizovanou vyrážku/erytém, hypotenzi a bronchospasmus. Závažné hypersenzitivní reakce vyžadují okamžité přerušování infuze kabazitaxelu a příslušnou léčbu. U pacientů s hypersenzitivní reakcí musí být léčba přípravkem Eleber ukončena (viz bod 4.3).

Útlum kostní dřeně

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

Riziko neutropenie

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

Primární profylaxi G-CSF je třeba zvážit u pacientů z vysoce rizikových klinických skupin (věk > 65 let, špatný celkový stav, prodělané epizody febrilní neutropenie, rozsáhlá dřívější radiace, špatný stav výživy 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 monitorování kompletního krevního obrazu je nezbytně nutné v cyklu 1 a nadále před každým cyklem léčby, aby bylo možno případně upravit dávku.

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 úroveň $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ (viz bod 4.3).

Gastrointestinální poruchy

Příznaky, jako jsou bolest a citlivost břicha, horečka, přetrvávající zácpa, průjem s neutropenií nebo bez ní mohou být časnými projevy závažné gastrointestinální toxicity a mají být vyšetřeny a neodkladně léčeny. Může být nutné léčbu kabazitaxelem odložit nebo ukončit.

Riziko nauzey, zvracení, průjmu a dehydratace

Jestliže se u pacienta po podání kabazitaxelu vyskytne průjem, je možné zahájit léčbu obvykle používanými přípravky proti průjmu. Mají být zavedena příslušná opatření pro rehydrataci pacientů. Průjem se může vyskytovat častěji u pacientů, kteří předtím podstoupili ozařování břicha a pánve. K dehydrataci dochází častěji u nemocných ve věku 65 nebo více let. Je zapotřebí zavést vhodná opatření k rehydrataci pacientů a monitorovat a upravovat hladiny elektrolytů v séru, zejména hladinu draslíku. V případě průjmu stupně ≥ 3 může být nutné léčbu odložit nebo snížit dávku (viz bod 4.2). Vyskytne-li se u pacientů nauzea nebo zvracení, je možné podat obvyklá antiemetika.

Riziko závažných gastrointestinálních reakcí

U pacientů léčených kabazitaxelem bylo hlášeno gastrointestinální (GI) krvácení a perforace, ileus a kolitida, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Opatrnost je nutná zejména při léčbě pacientů s rizikem gastrointestinálních komplikací: jedná se o pacienty s neutropenií, starší pacienty, pacienty užívající současně NSAID, protideštičkovou léčbu nebo antikoagulantia a pacienty, kteří mají v anamnéze radioterapii pánve, gastrointestinální onemocnění, jako je ulcerace a GI krvácení.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených kabazitaxelem byly zaznamenány případy periferní neuropatie, periferní senzorycké neuropatie (např. parestezie, dysestezie) a periferní motorické neuropatie. Pacienty léčené kabazitaxelem je třeba poučit, aby před pokračováním léčby informovali lékaře, pokud se u nich vyskytnou příznaky neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, pocit necitlivosti nebo slabosti. Lékaři mají posoudit přítomnost neuropatie či její zhoršení před každou léčbou. Léčbu je zapotřebí odložit, dokud se příznaky nezlepší. Při přetrvávající periferní neuropatii stupně ≥ 2 má být dávka kabazitaxelu snížena z 25 mg/m^2 na 20 mg/m^2 (viz bod 4.2).

Anemie

Byla pozorována anemie u pacientů, kteří jsou léčeni kabazitaxelem (viz bod 4.8). Hemoglobin a hematokrit mají být zkontrolovány před zahájením léčby kabazitaxelem a pokud pacienti vykazují známky nebo příznaky anemie či ztráty krve. U pacientů s hladinou hemoglobinu $< 10 \text{ g/dl}$ je zapotřebí postupovat s opatrností a v případě klinické indikace zavést příslušná opatření.

Riziko selhání ledvin

Byly hlášeny renální poruchy ve spojitosti se sepsí, těžkou dehydratací způsobenou průjmem, zvracením a obstrukční uropatií. Bylo pozorováno selhání ledvin včetně fatálních případů. Je vhodné zavést příslušná opatření ke zjištění příčiny a intenzivně pacienty léčit, pokud tato situace nastane.

Po celou dobu léčby kabazitaxelem je třeba zajistit patřičnou hydrataci pacienta. Pacient má být upozorněn, aby okamžitě hlásil jakékoli závažné 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. V případě jakéhokoliv zhoršení renálních funkcí až renálního selhání \geq stupeň 3 dle CTCAE 4.0 má být léčba kabazitaxelem ukončena.

Respirační poruchy

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

Pokud se rozvinou nové nebo se zhorší stávající plicní příznaky, pacienti musí být ihned vyšetřeni, pečlivě sledováni a vhodným způsobem léčeni. Je doporučeno přerušit léčbu kabazitaxelem do doby, než je známá diagnóza. Včasné užití podpůrných opatření může pomoci zlepšit stav. Přínosy obnovení léčby kabazitaxelem musí být pečlivě zhodnoceny.

Riziko srdečních arytmií

Byly hlášeny 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 Eleber je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) (viz body 4.3 a 5.2). Dávka má být snížena u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ nebo $\text{AST} > 1,5 \times \text{ULN}$) (viz body 4.2 a 5.2).

Interakce

Je třeba vyvarovat se současného podávání se silnými inhibitory CYP3A, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5). Pokud se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba zvážit pečlivé monitorování toxicity a snížení dávky kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba vyvarovat se současného podávání se silnými induktory CYP3A, protože může dojít ke snížení plazmatické koncentrace kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.5).

Antikoncepce

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

Pomocné látky

Ethanol

Rozpouštědlo obsahuje 96% ethanol (13 % V/V) (alkohol), tj. až 542,4 mg 100% ethanolu v dávce, což odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína.

Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Polysorbát 80 (E 433)

Koncentrát obsahuje 1 560 mg polysorbátu 80, což odpovídá 1 040 mg/ml.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Polysorbáty mohou mít kardiiovaskulární účinek (hypotenze/kardiální deprese). Pro minimalizaci rizika kardiiovaskulárních účinků zvažte snížení rychlosti infuze.

Při současném používání s přípravky, které prodlužují interval QT/QTc, nebo u pacientů s vrozeným syndromem je třeba zvážit potenciál polysorbátu na prodloužení intervalu QT a torsades de pointes.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* prokázaly, že kabazitaxel je metabolizován převážně CYP3A4 (80 % až 90 %) (viz bod 5.2).

Inhibitory CYP3A

Opakované podávání ketokonazolu (400 mg jednou denně), který je silným inhibitorem CYP3A, mělo za následek pokles clearance kabazitaxelu o 20 %, což odpovídá 25% zvýšení AUC. Je třeba se vyvarovat současného podávání silných inhibitorů CYP3A (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol), neboť může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace 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 rifampicinu (600 mg jednou denně), který je silným induktorem CYP3A, mělo za následek zvýšení clearance kabazitaxelu o 21 %, což odpovídá 17% snížení AUC.

Je třeba se vyvarovat současného podávání silných induktorů CYP3A (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital), neboť může dojít ke snížení plazmatické koncentrace kabazitaxelu (viz body 4.2 a 4.4). Kromě toho se pacienti mají vyhybat užívání třezalky tečkované.

OATP1B1

Bylo zjištěno, že kabazitaxel *in vitro* inhibuje transport proteinů organickým aniontovým transportním polypeptidem OATP1B1. Riziko interakce se substráty OATP1B1 (např. statiny, valsartan, repaglinid) existuje 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 užívání chemoterapeutik sníženou funkci imunitního systému, může mít za následek závažné nebo fatální infekce. U pacientů léčených kabazitaxelem je třeba vyvarovat se 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 v maternálně toxických dávkách (viz bod 5.3) a přechod kabazitaxelu placentární bariérou (viz bod 5.3). Stejně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může i kabazitaxel zapříčinit u těhotných žen poškození plodu.

Kabazitaxel není indikován k použití u žen.

Kojení

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

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že kabazitaxel ovlivňuje reprodukční systém u samic 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 na zvířatech, nelze vyloučit ovlivnění fertility u mužů.

Mužům, kteří podstoupí léčbu kabazitaxelem, se doporučuje poradit se před léčbou s lékařem o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kabazitaxel má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože může zapříčinit únavu a závrať. 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 1 092 pacientů s metastatickým kastrocně rezistentním karcinomem prostaty, kteří byli léčeni kabazitaxelem v dávce 25 mg/m² každé 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.

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

K ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u pacientů léčených kabazitaxelem ve všech 3 studiích s podobnou frekvencí (18,3 % ve studii TROPIC, 19,5 % ve studii PROSELICA a 19,8 % ve studii CARD). Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 1 %), které vedly k ukončení léčby kabazitaxelem, byly hematourie, únava a neutropenie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a podle kategorií 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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); 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 = 1 092)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně n (%)			Stupeň ≥ 3 n (%)
		Velmi časté	Časté	Méně časté	
Infekce a infestace	Infekce/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 cest		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)
	Anemie ^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)
	Hyperglykemie		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 senzorická 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 ucha 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)
	Průjem	460 (42,1)			51 (4,7)

Gastrointestinální poruchy	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 nadbříšku		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroidy		22 (2,0)		0
	Gastroezofageální reflux		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)
	Gastrointestinální krvácení			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		18 (1,6)		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 končetin		76 (7,0)		9 (0,8)
	Svalové spasmy		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)	6 (0,5)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Pánevní bolest		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 sliznice		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 aspartát-aminotransferáza		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Zvýšené transaminázy			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a na základě laboratorních hodnot

* viz podrobně v odstavci níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie a přidružené klinické příhody

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

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

Neutropenické komplikace (včetně febrilní neutropenie, infekce/sepse při neutropenii a neutropenické kolitidy), které v některých případech vedly k fatálním následkům, 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 poruchy u 5,5 % pacientů, z nichž 1,1 % mělo srdeční arytmie ≥ 3 . stupně. Incidence tachykardie u kabazitaxelu byla 1,0 %, z čehož méně než 0,1 % bylo ≥ 3 . stupně. Incidence fibrilace síní byla 1,3 %. Srdeční selhání bylo hlášeno u 2 pacientů (0,2 %), z nichž jeden zemřel. Fatální fibrilace komor byla hlášena u 1 pacienta (0,3 %) a srdeční zástava u 3 pacientů (0,5 %). Ani jedna z těchto příhod nebyla zkoušejícím považována za související s léčbou.

Hematurie

Frekvence hematurie všech stupňů závažnosti byla v souhrnné analýze 18,8 % při dávce 25 mg/m² (viz bod 5.1). Zavádějící příčiny, jsou-li zdokumentované, jako jsou progresivní onemocnění, instrumentální vyšetření, infekce nebo léčba antikoagulancii/NSAID/kyselinou acetylsalicylovou, byly identifikovány téměř u poloviny případů.

Jiné abnormální laboratorní nálezy

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

Gastrointestinální poruchy

Byla pozorována kolitida (včetně enterokolitidy a neutropenické enterokolitidy) a gastritida. Dále bylo hlášeno gastrointestinální krvácení, gastrointestinální perforace a ileus (střevní obstrukce) (viz bod 4.4).

Respirační poruchy

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

Poruchy ledvin a močových cest

Byly hlášeny případy cystitidy v důsledku radiačního recall fenoménu, včetně hemoragické cystitidy, s frekvencí „méně časté“.

Pediatrická populace

Viz bod 4.2.

Ostatní zvláštní populace

Starší pacienti

Ve skupině 1 092 pacientů léčených kabazitaxelem v dávce 25 mg/m² ve studiích zaměřených na karcinom prostaty, bylo 755 nemocných ve věku 65 a více let, včetně 238 pacientů starších 75 let.

Následující nehematologické nežádoucí účinky byly hlášeny s vyšší frekvencí výskytu ≥ 5 % u pacientů ve věku 65 a více let v porovnání s mladšími pacienty: únava (33,5 % oproti 23,7 %), astenie (23,7 % oproti 14,2 %), zácpa (20,4 % oproti 14,2 %) a dyspnoe (10,3 % oproti 5,6 %). Výskyt neutropenie (90,9 % oproti 81,2 %) a trombocytopenie (48,8 oproti 36,1 %) byl také o 5 % vyšší u pacientů ve věku 65 a více let ve srovnání s mladšími pacienty. Největší rozdíl v četnosti u obou věkových skupin byl hlášen u neutropenie ≥ 3 . stupně a febrilní neutropenie (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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Žádné antidotum kabazitaxelu není známo. Při předávkování lze předpokládat komplikace plynoucí ze zhoršení nežádoucích účinků, jako jsou útlum kostní dřeně a gastrointestinální poruchy.

V případech předávkování má být pacient umístěn na specializované jednotce a pečlivě monitorován. Pacienti mají co možná nejdříve po zjištění předávkování dostat 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 navozuje přerušení sítě mikrotubulů v buňkách. Kabazitaxel se váže na tubulin a podporuje seskupení tubulinu do mikrotubulů, přičemž současně inhibuje jejich rozpad. To vede ke stabilizaci mikrotubulů a následně k inhibici mitotických a interfázových 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 klinické studii fáze III (studie EFC6193) u pacientů s metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo celkové přežití (overall survival, OS). Sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu přežití bez progresse [progression free survival, PFS (definovaná jako doba od randomizace do progresse nádoru), progresse PSA (prostatic specific antigen), progresse bolesti, nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co se objevilo nejdříve], výskyt odpovědi nádoru (tumour response rate) na základě RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), progresi PSA (definovanou jako $\geq 25\%$ zvýšení u pacientů neodpovídajících na léčbu, resp. $> 50\%$ u pacientů odpovídajících na léčbu), odpověď PSA (pokles sérových hladin PSA o nejméně 50 %), progresi bolesti [hodnocení škálou PPI (present pain intensity) pomocí McGill-Melzackova dotazníku a analgetickým skóre (AS)], a odpovědi z hlediska bolesti (definovaná jako vyšší než 2bodové snížení od mediánu PPI ve výchozím stavu bez současného zvýšení AS nebo jako snížení používání analgetik o $\geq 50\%$ od průměrného AS ve výchozím stavu bez jakéhokoli současného zvýšení bolesti).

Do studie bylo randomizováno celkem 775 pacientů, kteří dostávali buď kabazitaxel v dávce 25 mg/m² intravenózně každé 3 týdny nejvýše po dobu 10 cyklů spolu s prednisonem či prednisolonem v dávce 10 mg perorálně denně (n = 378), nebo mitoxantron v dávce 12 mg/m² intravenózně každé 3 týdny nejvýše po dobu 10 cyklů spolu s prednisonem či prednisolonem v dávce 10 mg perorálně denně (n = 377).

Studie zahrnovala pacienty starší 18 let s metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty, měřitelným buď dle kritérií RECIST, nebo neměřitelným s rostoucími hladinami PSA nebo s nově se objevujícími lézemi a výkonnostním stavem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 až 2. Pacienti museli mít následující hodnoty: neutrofily $> 1\,500/\text{mm}^3$, trombocyty $> 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobin $> 10\text{ g/dl}$, kreatinin $< 1,5 \times \text{ULN}$, celkový bilirubin $< 1 \times \text{ULN}$, AST a ALT $< 1,5 \times \text{ULN}$. Do studie nebyli zařazeni pacienti s městnavým srdečním selháním v anamnéze nebo s infarktem myokardu prodělaným v průběhu uplynulých 6 měsíců nebo pacienti s léčbou nezvládnutými srdečními arytmiemi, anginou pectoris a/nebo hypertenzí.

Demografické údaje, včetně věku, rasy a výkonnostního stavu ECOG (0-2), byly v obou léčebných ramenech vyrovnané. Ve skupině léčené kabazitaxelem byl průměrný věk 68 let, rozpětí (46-92), a rasová distribuce následující: 83,9 % bělošská, 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.

V porovnání s mitoxantronem byla doba celkového přežití signifikantně delší ve skupině s kabazitaxelem (15,1 měsíce vs. 12,7 měsíce), přičemž riziko úmrtí bylo o 30 % nižší než u mitoxantronu (viz tabulka 3 a obrázek 1).

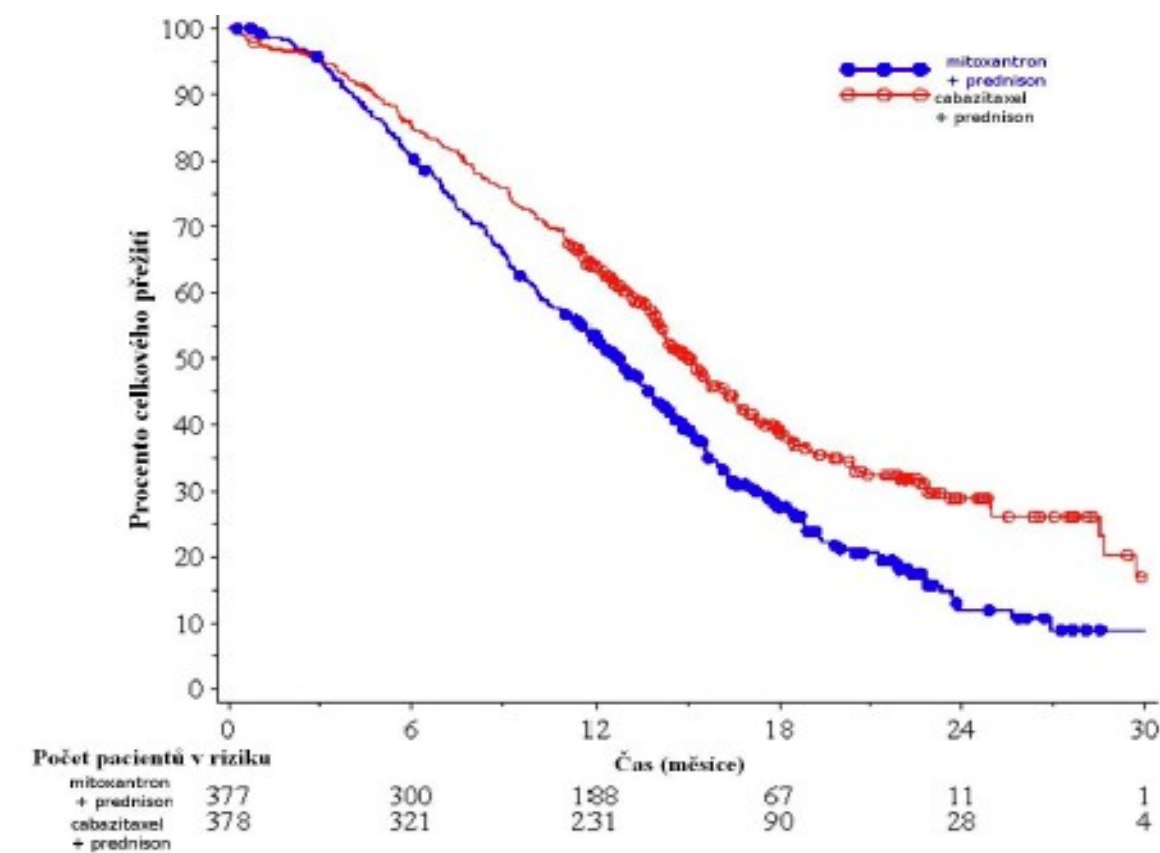
Podskupina 59 pacientů dostala v minulosti kumulativní dávku docetaxelu < 225 mg/m² (29 pacientů ve skupině léčené kabazitaxelem, 30 pacientů ve skupině s mitoxantronem). Nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl v celkovém přežití (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)).

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)	
hodnota p	< 0,0001	

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

Obrázek 1: Kaplanovy- Meierovy křivky celkového přežití (EFC6193)



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

U pacientů léčených kabazitaxelem byl signifikantně 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 u pacientů léčených kabazitaxelem byl 6,4 měsíce (95% CI: 5,1-7,3) v porovnání s 3,1 měsíce (95% CI: 2,2-4,4) v ramenu s 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 vs. 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 bolesti 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 obsahující docetaxel, randomizováno do skupiny dostávající kabazitaxel v dávce 25 mg/m² (n = 602) nebo 20 mg/m² (n = 598). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS).

Studie splnila primární cíl a prokázala, že kabazitaxel v dávce 20 mg/m² dosáhl noninferiority pro celkové přežití ve srovnání s dávkou 25 mg/m² (viz tabulka 4). Statisticky signifikantně vyšší procento ($p < 0,001$) pacientů vykázalo odpověď PSA ve skupině léčené dávkou 25 mg/m² (42,9 %) ve srovnání se skupinou léčenou dávkou 20 mg/m² (29,5 %). Statisticky signifikantně vyšší riziko PSA progresu bylo pozorováno u pacientů ze skupiny s dávkou 20 mg/m² ve srovnání se skupinou s dávkou 25 mg/m² (HR 1,195; 95% CI: 1,025-1,393). Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl s ohledem na další sekundární cílové parametry studie (PFS, odpověď nádoru a bolesti, progresu nádoru a bolesti a čtyři podkategorie dotazníku FACT-P).

Tabulka 4: Celkové přežití ve studii EFC11785, rameno kabazitaxelu s dávkou 25 mg/m² vs. kabazitaxelu s dávkou 20 mg/m² (analýza Intent-to-treat) – primární cílový parametr účinnosti

	CBZ20 + PRED n = 598	CBZ25 + PRED n = 602
Celkové přežití		
Počet úmrtí, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Medián přežití (95% CI) (měsíců)	13,4 (12,19-14,88)	14,5 (13,47-15,28)
Poměr rizik ^a		
vs. CBZ25 + PRED	1,024	-
1stranný 98,89% UCI	1,184	-
1stranný 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 je odhadován za použití Coxova regresního modelu relativního rizika. Poměr rizik < 1 indikuje nižší riziko kabazitaxelu v dávce 20 mg/m² ve srovnání s 25 mg/m².

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

Tabulka 5: Souhrn dat 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 (%)		25-20 mg/m ² : 128 (21,5 %)
	20-15 mg/m ² : 58 (10,0 %)	20-15 mg/m ² : 19 (3,2 %)
	5-12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	15-12 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 senzorycká neuropatie	6,6	10,6
Dysgeusie	7,1	10,6
Nežádoucí účinky stupně ≥ 3^b (%)		
Klinická neutropenie	2,4	9,6
Febrilní neutropenie	2,1	9,2
Hematologické abnormality^c (%)		
Neutropenie stupně ≥ 3	41,8	73,3
Anemie 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 Založeno na laboratorních hodnotách

V prospektivní, nadnárodní, randomizované, aktivně kontrolované a otevřené studii fáze IV (LPS14201/studie CARD) bylo 255 pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel a léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (abirateron nebo enzalutamid, s progresí onemocnění během 12 měsíců od zahájení léčby) randomizováno do skupiny dostávající buď kabazitaxel v dávce 25 mg/m² každé 3 týdny spolu s prednisonem/prednisolonem v dávce 10 mg denně (n = 129) nebo léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (abirateron 1000 mg jednou denně spolu s prednisonem/prednisolonem v dávce 5 mg dvakrát denně nebo enzalutamidem v dávce 160 mg jednou denně) (n = 126). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez radiografické progresie (radiographic progression free-survival, rPFS), jak je definováno Pracovní skupinou pro rakovinu prostaty-2 (PCWG2).

Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití, přežití bez progresie, odpověď PSA a odpověď nádoru.

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené.

Na počátku byl celkový věkový medián 70 let, 95 % pacientů mělo ECOG PS 0 až 1 a medián Gleasonova skóre byl 8. 61 % pacientů absolvovalo předchozí léčbu pomocí léčivé látky cílené na androgenní receptor po předchozí léčbě docetaxelem.

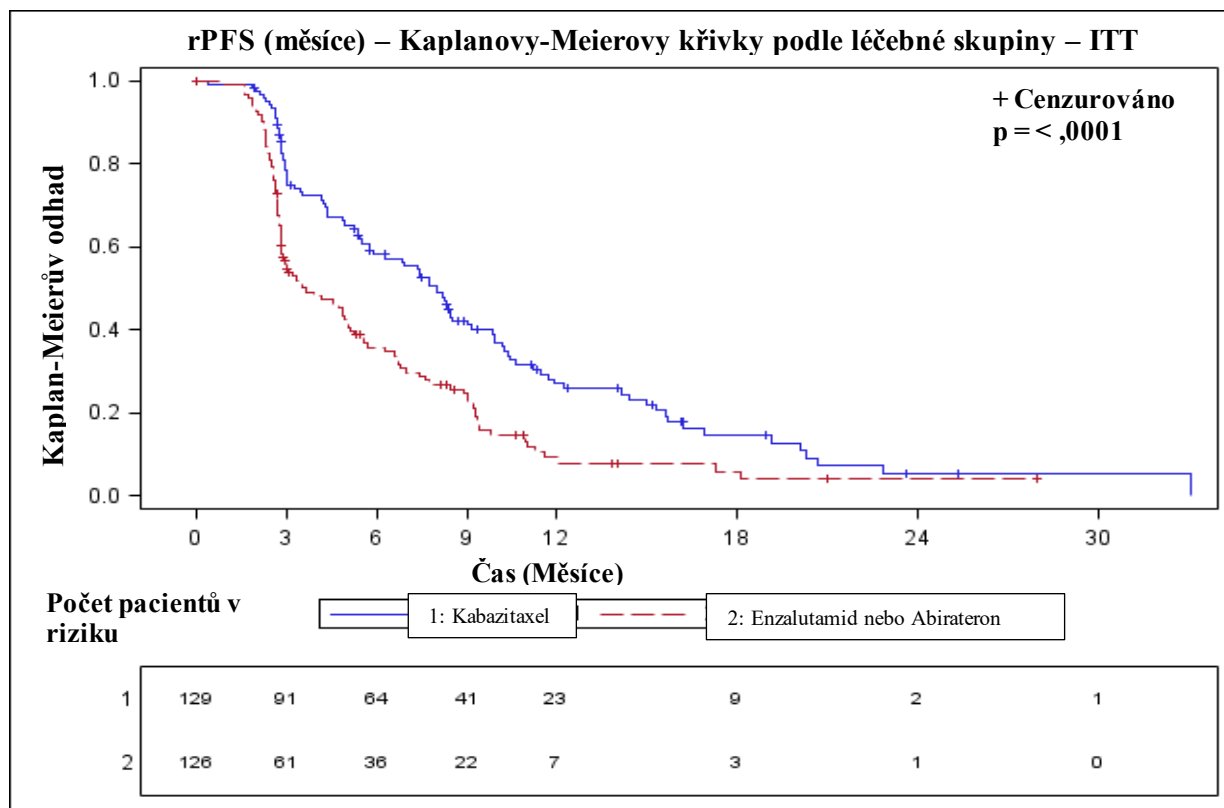
Studie splnila svůj hlavní cíl: rPFS bylo významně delší s kabazitaxelem ve srovnání s léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (8,0 měsíců oproti 3,7), se 46% snížením rizika radiografické progresie ve srovnání s léčivou látkou cílenou na androgenní receptor (viz tabulka 6 a graf 2).

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

	kabazitaxel + prednison /prednisolon + G-CSF	léčivá látka cílená na androgenní receptor: abirateron + prednison/prednisolon nebo enzalutamid
	n = 129	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 (Hazard Ratio, HR) (95% CI)	0,54 (0,40 až 0,73)	
Hodnota p ¹	< 0,0001	

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

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



Plánované podskupinové analýzy pro rPFS založené na stratifikačních faktorech v randomizaci prokázaly u pacientů, kteří dostávali léčivou látku cílenou na androgenní receptor 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 dostali léčivou látku cílenou na androgenní receptor až po léčbě docetaxelem.

Kabazitaxel byl statisticky lepší ve srovnání s látkami cílenými na androgenní receptor pro každý z α -chráněných klíčových sekundárních parametrů, včetně celkového přežití (13,6 měsíců v rameni s kabazitaxelem oproti 11,0 měsícům v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, HR 0,64, 95% CI: 0,46 až 0,89; $p = 0,008$), přežití bez progresu (4,4 měsíce v rameni s kabazitaxelem oproti 2,7 měsícům v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, poměr rizik 0,52; 95% CI: 0,40 až 0,68), potvrzená PSA odpověď (36,3 % v rameni s kabazitaxelem oproti 14,3 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, $p = 0,0003$) a nejlepší odpověď tumoru (36,5 % v rameni s kabazitaxelem oproti 11,5 % v rameni s látkou cílenou na androgenní receptor, $p = 0,004$).

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

Pediatriká populace

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

Kabazitaxel byl hodnocen otevřenou, multicentrickou studií fáze 1/2 u 39 pediatrikých pacientů (ve věku mezi 4 a 18 roky ve fázi 1 a mezi 3 a 16 roky ve fázi 2 studie). Fáze 2 této studie neprokázala účinnost

kabazitaxelu v monoterapii u pediatrické populace s recidivujícím nebo refrakterním difuzním nádorem mozkového kmene (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 pokročilými solidními nádory (n = 69), metastazujícími nádory prsu (n = 34) a metastazujícími karcinomy prostaty (n = 67). Těmto nemocným byl podáván kabazitaxel v dávkách 10 až 30 mg/m² jednou týdně nebo jednou za 3 týdny.

Absorpce

Po 1hodinové intravenózní aplikaci kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² pacientům s metastazujícím karcinomem prostaty (n = 67) byla C_{max} 226 ng/ml (variační koeficient (CV): 107 %), a tato hodnota byla dosažena na konci 1hodinové infuze (T_{max}). Průměrná hodnota 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}) v rovnovážném stavu byl 4870 l (2640 l/m² u pacienta s mediánem tělesného povrchu 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 koncentrace pozorované v klinických studiích. Kabazitaxel se v lidském séru váže především na albumin (82,0 %) a lipoproteiny (87,9 % na HDL, 69,8 % na LDL a 55,8 % na VLDL). Poměry koncentrací krev/plazma v lidské krvi se *in vitro* pohybovaly od 0,90 do 0,99, což značí, že kabazitaxel byl rovnocenně distribuován mezi krev a plazmu.

Biotransformace

Kabazitaxel je ve velké míře metabolizován v játrech (> 95 %), a to hlavně isoenzymem CYP3A (80 až 90 %). Hlavní složkou, která obíhá v plazmě, je kabazitaxel. Kromě toho bylo v plazmě zjištěno 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 významných koncentracích mohlo týkat léčivých přípravků, které jsou hlavními substráty CYP3A4. V klinické studii bylo prokázáno, že kabazitaxel (25 mg/m² podávaný jednorázově v 1hodinové infuzi) neměnil plazmatické hladiny midazolamu, který je substrátem CYP3A. Při současném podávání substrátů CYP3A a kabazitaxelu v terapeutických dávkách se proto neočekává žádný klinický dopad na pacienta.

U léčivých přípravků, které jsou substráty jiných CYP enzymů (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 a 2D6), není žádné potenciální riziko inhibice, stejně jako není žádné potenciální riziko indukce kabazitaxelem u léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A, CYP2C9 a CYP3A. *In vitro* kabazitaxel nezpůsobil inhibici hlavní biotransformační dráhy warfarinu na 7-hydroxywarfarin, která probíhá přes 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 pozorováno, že kabazitaxel inhibuje transport P-glykoproteinu (PgP) (digoxin, vinblastin), BCRP (Breast-Cancer-Resistant-Proteins) (metotrexát) a OATP1B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide) (CCK8) v koncentracích nejméně 15násobných, zatímco transport OATP1B1 (estradiol-17β-glukuronid) je inhibován v koncentracích pouze 5násobných. Proto je *in vivo* v dávce 25 mg/m² riziko interakcí se substráty MRP, OCT1, PgP, BCRP a OATP1B3 nepravděpodobné. 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 1hodinové intravenózní infuzi [¹⁴C]-kabazitaxelu v dávce 25 mg/m² bylo zhruba 80 % podané dávky vyloučeno 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/hod (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 a více let (57 pacientů ve věku 65 až 75 let a 13 pacientů nad 75 let), přičemž nebyl zjištěn žádný vliv věku na farmakokinetiku kabazitaxelu.

Pediatrická populace

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

Pacienti s poruchou jater

Kabazitaxel je eliminován především metabolickou cestou v játrech.

Studie se 43 onkologickými pacienty s poruchou funkce jater prokázala, že lehká porucha (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 × ULN nebo AST > 1,5 × ULN) nebo středně těžká porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 a ≤ 3,0 × ULN) nemají vliv na farmakokinetiku kabazitaxelu. Maximální tolerovaná dávka (MTD) kabazitaxelu je 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) bylo pozorováno 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). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je kabazitaxel kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak 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: arteriální/periarteriální nekróza jater, hyperplazie žlučových a/nebo hepatocelulární nekróza (viz bod 4.2).

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů při expozicích vyšších než klinických, a pravděpodobně jsou důležité pro klinické použití, byly poruchy oka charakterizované otokem/degenerací subkapsulárních vláken čočky. Tyto účinky byly po 8 týdnech částečně reverzibilní.

Studie kancerogenity kabazitaxelu nebyly zatím provedeny.

V testu bakteriální reverzní mutace (Amesův test) kabazitaxel nenavozoval mutace. V *in vitro* testu v lidských lymfocytech nebyl klastogenní (nedošlo k indukci strukturálních chromozomálních aberací, byl však zvýšen počet polyploidních buněk) a navodil zvýšení počtu mikronukleů v testech na potkanech *in vivo*. Tato genotoxická zjištění (pomocí aneugenního mechanismu) jsou dána 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 expozice pozorované u lidí, jimž byly podávány odpovídající klinické dávky kabazitaxelu.

Při intravenózním podávání samicím potkanů jednou denně od 6. do 17. dne gestace vyvolal kabazitaxel embryofetální toxicitu vázanou na toxicitu maternální, která znamenala úmrtí plodů a sníženou průměrnou fetální hmotnost spojenou s opožděnou osifikací skeletu. Expozice u zvířat byly nižší než expozice pozorované u lidí, jimž byly podávány odpovídající klinické dávky kabazitaxelu. U potkanů kabazitaxel prochází placentární bariérou.

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

Zhodnocení rizika pro životní prostředí (ERA)

Dle výsledků studií hodnotících riziko pro životní prostředí nevzniká při používání kabazitaxelu žádné signifikantní riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6, likvidace nepoužitého léčivého přípravku).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrát

Polysorbát 80 (E 433)

Kyselina citronová

Rozpouštědlo

Ethanol 96%

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

Během přípravy a podávání infuzního roztoku se nesmí používat infuzní vaky z PVC nebo polyuretanové infuzní sety.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky:

3 roky.

Po otevření

Injekční lahvičky s koncentrátem a s rozpouštědlem musí být použity okamžitě. Pokud nejsou použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

Po úvodním naředění koncentrátu rozpouštědlem

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 30 minut při okolní teplotě (15-30 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být směs koncentrátu s rozpouštědlem použita okamžitě. Není-li použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

Po finálním naředění v infuzním vaku/láhvi

Chemická a fyzikální stabilita infuzního roztoku byla prokázána na dobu 8 hodin při okolní teplotě (včetně jedné hodiny trvání infuze) a 24 hodin při uchovávání v chladničce (včetně 1 hodiny trvání infuze).

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím 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.

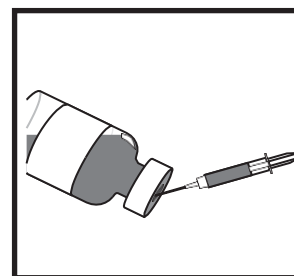
6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku s koncentrátem a jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem:

- Koncentrát: 1,5 ml koncentráту v bezbarvé trubcové skleněné lahvičce (sklo třídy I) o objemu 15 ml uzavřené 20mm šedou fluorotekem potaženou chlorbutylovou pryžovou zátkou, opatřené 20mm hliníkovým odtrhovacím víčkem. Lahvička obsahuje 60 mg kabazitaxelu na 1,5 ml nominálního objemu (plnicí objem: 73,2 mg kabazitaxelu/1,83 ml). Tento plnicí objem byl stanoven během vývoje přípravku Eleber tak, aby kompenzoval ztráty roztoku během přípravy premixu. Přeplněním se zajistí, aby po naředění celým objemem přiloženého rozpouštědla pro přípravek Eleber zůstal minimální využitelný objem 6 ml premixu přípravku Eleber o koncentraci 10 mg/ml, což odpovídá uváděnému množství 60 mg v jedné lahvičce.
- Rozpouštědlo: 4,5 ml rozpouštědla v bezbarvé trubcové skleněné lahvičce (sklo třídy I) o objemu 15 ml uzavřené šedou fluorotekem potaženou chlorbutylovou pryžovou zátkou, opatřené 20mm hliníkovým odtrhovacím víčkem. Nominální objem jedné lahvičky je 4,5 ml (plnicí objem je 5,67 ml). Plnicí objem byl stanoven během vývoje přípravku a přeplněním se zajistí, aby po přidání veškerého obsahu lahvičky s rozpouštědlem do lahvičky obsahující 60 mg koncentráту přípravku Eleber byla koncentrace roztoku premixu přípravku Eleber 10 mg/ml.



6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Eleber mohou připravovat a podávat pouze pracovníci vyškolení pro práci s cytotoxickými látkami. S přípravkem nesmí manipulovat těhotné ženy. Stejně jako při práci s ostatními cytostatiky, je zapotřebí zachovávat zvýšenou opatrnost i při zacházení s přípravkem Eleber 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 Eleber ke kontaktu přípravku s kůží, ihned důkladně omyjte postižené místo vodou a mýdlem. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, okamžitě důkladně omyjte postižené místo vodou.

Před přidáním do infuzního roztoku vždy nařeďte koncentrát pro infuzní roztok **veškerým** přiloženým rozpouštědlem.

Před mísením a ředěním přípravku si pečlivě přečtěte **CELÝ** následující odstavec. Přípravek Eleber se musí před podáním **DVAKRÁT** ředit. Dodržujte níže uvedené pokyny k přípravě.

Upozornění: Injekční lahvička s koncentrátem přípravku Eleber 60 mg/1,5 ml (plnicí objem 73,2 mg kabazitaxelu v 1,83 ml) a injekční lahvička s rozpouštědlem (plnicí objem 5,67 ml) obsahují nadbytečný objem, aby byly kompenzovány ztráty roztoku během přípravy. Tímto přeplněním je zajištěno, že po naředění **VEŠKERÝM** objemem dodávaného rozpouštědla bude výsledná koncentrace roztoku kabazitaxelu 10 mg/ml.

Následující dvoukrokové ředění pro přípravu infuzního roztoku se musí provádět v aseptických podmínkách.

Krok 1: Úvodní ředění koncentrátu pro infuzní roztok přiloženým rozpouštědlem

Krok 1.1

Zkontrolujte injekční lahvičku s koncentrátem a přiložené rozpouštědlo. Roztoky koncentrátu a rozpouštědla mají být čiré.

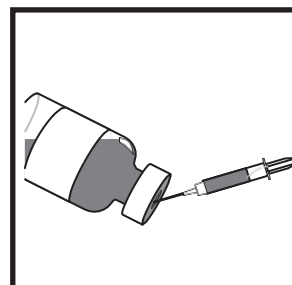


Lahvička
s koncentrátem
(60 mg – 1,5 ml)

Lahvička
s rozpouštědlem

Krok 1.2

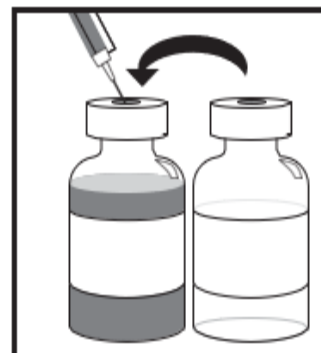
Injekční lahvičku mírně nakloňte a pomocí stříkačky s jehlou asepticky naberte **veškerý** objem dodávaného rozpouštědla.



Lahvička
s rozpouštědlem

Krok 1.3

Vstříkněte **celý** objem rozpouštědla do příslušné lahvičky s koncentrátem. Aby se co nejvíce zabránilo napěnění, držte při vypouštění rozpouštědla ze stříkačky jehlu přímo proti stěně injekční lahvičky s koncentrátem a obsah vypouštějte pomalu. Po rekonstituci má výsledný roztok kabazitaxelu koncentraci 10 mg/ml.

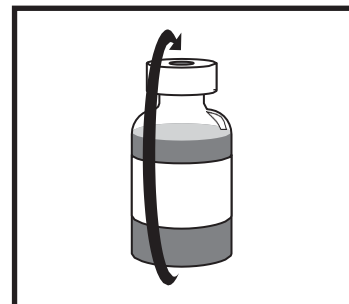


Lahvička s koncentrátem
a rozpouštědlem
10 mg/ml

Lahvička
s rozpouštědlem

Krok 1.4

Vytáhněte stříkačku s jehlou a roztok opatrně manuálně promíchejte opakovaným obracením lahvičky, dokud není roztok čirý a homogenní. To by mělo trvat asi 45 vteřin.



Směs koncentrátu
a rozpouštědla 10 mg/ml

Krok 1.5

Nechte roztok stát přibližně 5 minut a pak zkontrolujte, zda je homogenní a čirý. Přítomnost pěny je i po této době normální.



Směs koncentrátu
a rozpouštědla 10 mg/ml

Výsledná směs koncentrátu a rozpouštědla obsahuje kabazitaxel v koncentraci 10 mg/ml (objem, který lze z lahvičky nabrat, je nejméně 6 ml). Druhé ředění má být provedeno okamžitě (během 1 hodiny) postupem uvedeným v Kroku 2.

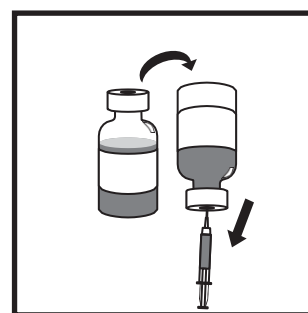
Pro podání předepsané dávky může být zapotřebí připravit více než 1 injekční lahvičku se směsí koncentrátu a rozpouštědla.

Krok 2: Druhé (finální) ředění pro infuzi

Krok 2.1

Pomocí kalibrované stříkačky s jehlou asepticky odeberte požadované množství směsi koncentrátu s rozpouštědlem (koncentrace kabazitaxelu 10 mg/ml). Příklad: pro dávku 45 mg přípravku Eleber bude zapotřebí 4,5 ml směsi koncentrátu s rozpouštědlem připravené v Kroku 1.

Protože na stěnách lahvičky s roztokem připraveným podle postupu v Kroku 1 může být stále pěna, je nejlepší při natahování umístit jehlu stříkačky do středu lahvičky.

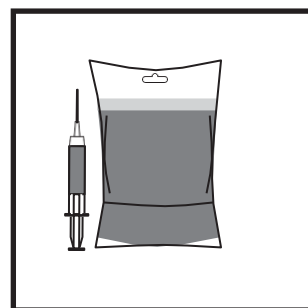


Směs koncentrátu
a rozpouštědla 10 mg/ml

Krok 2.2

Do sterilního infuzního vaku bez obsahu PVC obsahujícího buď 5% roztok glukózy nebo fyziologický roztok (chlorid sodný 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.

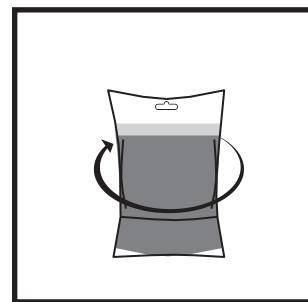


Potřebné množství směsi
koncentrátu
s rozpouštědlem

Roztok 5% glukózy
nebo 9 mg/ml chloridu
sodného (0,9%) pro
infuzi

Krok 2.3

Vyjměte stříkačku a manuálně, rotačním pohybem, promíchejte obsah infuzního vaku nebo láhve.



Krok 2.4

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 tento roztok nesmí použít a je zapotřebí jej zlikvidovat.



Infuzní roztok má být použit okamžitě. Nicméně doba použitelnosti může být při dodržení specifických podmínek delší, viz bod 6.3.

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 přípravku Eleber nepoužívejte infuzní vaky z PVC ani polyuretanové infuzní sety. Přípravek Eleber nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou výše uvedených.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 44/083/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 4. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 5. 2026