

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEUTAXAN 60 mg/1.5 ml infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml konsantre çözelti 40 mg kabazitaksel içerir.

Her 1.5 ml infüzyonluk konsantre çözelti 60 mg kabazitaksel içerir.

Çözücünün tamamı ile seyreltilmesi sonrasında, çözeltinin kabazitaksel konsantrasyonu 10 mg/ml'dir.

Yardımcı madde(ler):

Her 1.5 ml infüzyonluk konsantre çözelti 30.06 mg etanol anhidrus içerir.

Tek kullanımlık çözücü flakon 573.3 mg %96'lık etanol içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti (steril) ve çözücü.

Konsantre açık sarı ile kahverengimsi sarı renkte, viskoz, yağlı çözeltidir.

Çözücü berrak ve renksiz bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NEUTAXAN, prednizon veya prednizolon ile kombine olarak, daha önce dosetaksel içeren bir rejim ile tedavi edilmiş metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastaların tedavisi için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NEUTAXAN kullanımı sitotoksik uygulamasında uzmanlaşmış birimlerde ve antikanser kemoterapi kullanımında deneyimli bir hekimin gözetiminde yürütülmelidir. Hipotansiyon ve bronkospazm gibi ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik uygun koşullar ve ekipman hazır bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Premedikasyon

Hipersensitivite riskini ve şiddetini azaltmak amacıyla her NEUTAXAN uygulamasından en az 30 dakika önce aşağıdaki intravenöz ilaçlarla önerilen premedikasyon rejimi uygulanmalıdır:

- Antihistaminik (deksklorfeniramin 5 mg ya da difenhidramin 25 mg ya da eşdeğeri),
- Kortikosteroid (deksametazon 8 mg ya da eşdeğeri) (Kortikosteroid uygulaması, infüzyon öncesi, 3 haftada 1 kere olacak şekilde uygulanmalıdır.)
- H2 antagonisti (ranitidin ya da eşdeğeri) (Bkz. Bölüm 4.4).

Antiemetik profilaksi önerilir; oral ya da gerektiğinde intravenöz olarak uygulanabilir.

Böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların önüne geçmek için, tedavi süresince hastada yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Pozoloji:

Önerilen NEUTAXAN dozu 25 mg/m^2 olup, tedavi boyunca günde 10 mg prednizon ya da prednizolon kombinasyonu ile birlikte, 3 hafta aralıklarla 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Aşağıdaki advers reaksiyonların görüldüğü hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır (Dereceler, Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Ölçütlerine (CTCAE 4.0) göre verilmiştir):

Tablo 1 – Kabazitaksel ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyona göre doz ayarlaması

Advers Reaksiyonlar	Doz Ayarlaması
Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) dahil uygun tedaviye karşın 1 haftadan daha uzun süren derece ≥ 3 nötropeni	Nötrofil sayısı >1500 hücre/ mm^3 olana dek tedavi ertelenir; daha sonra kabazitaksel dozu 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye düşürülür.
Febril nötropeni veya nötropenik enfeksiyon	Düzelme veya rezolüsyon görülene kadar ve nötrofil sayısı >1500 hücre/ mm^3 olana dek tedavi ertelenir; daha sonra kabazitaksel dozu 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye düşürülür.
Derece ≥ 3 diyare veya uygun tedavi, sıvı ve elektrolit replasmanına karşın devam eden diyare	Gelişme veya rezolüsyon görülene kadar tedavi ertelenir; daha sonra kabazitaksel dozu 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye düşürülür.
Derece ≥ 2 periferik nöropati	Düzelme görülene kadar tedavi ertelenir, daha sonra dozun 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye azaltılması düşünülür.

Eğer hastalar bu reaksiyonlardan herhangi birini 20 mg/m^2 dozda yaşamaya devam ederse, dozun 15 mg/m^2 'ye kadar azaltılması veya NEUTAXAN uygulamasının kesilmesi düşünülebilir. 20 mg/m^2 'nin altında doz alan hastalarda veriler sınırlıdır.

Uygulama şekli:

Ürünün hazırlanması ve uygulanması ile ilişkili yönergeler için Bkz. Bölüm 6.6.

PVC infüzyon kabı ve poliüretan infüzyon setleri kullanılmamalıdır.

NEUTAXAN Bölüm 6.6'da belirtilen ürünler dışında başka bir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Kabazitaksel yaygın olarak karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda resmi klinik çalışmalar yürütülmemiştir. Önlem olarak, kabazitaksel karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanmamalıdır.

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar (total bilirubin >1 ile $\leq 1,5$ x Normalin Üst Sınırı (NÜS) ya da AST $>1,5$ x NÜS) 20 mg/m^2 'ye azaltılmış kabazitaksel dozu almalıdır. Hafif karaciğer

yetmezliği olan hastalara kabazitaksel uygulaması dikkatle ve güvenlik yakından takip edilerek yapılmalıdır.

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (total bilirubin $>1,5$ ile $\leq 3,0$ x NÜS) maksimum tolere edilebilir doz (MTD) 15 mg/m^2 olmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi planlanacaksa kabazitaksel dozu 15 mg/m^2 'yi aşmamalıdır. Ancak, bu doz için kısıtlı etkililik verisi mevcuttur.

Kabazitaksel şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara (total bilirubin >3 x NÜS) verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Kabazitaksel çok az miktarda böbreklerden atılır. Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi (CL_{CR}): $50-80 \text{ ml/dk}$) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Orta (CL_{CR} : $30-50 \text{ ml/dk}$) derecede böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili veri sınırlıdır ve ciddi böbrek yetmezliği ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ ml/dk}$) veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili veri sınırlıdır; bu nedenle bu hastalarda tedavi dikkatli uygulanmalıdır ve hasta tedavi sırasında yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

NEUTAXAN'ın pediyatrik popülasyona yönelik bir kullanımı yoktur. Kabazitakselin çocuklardaki ve 18 yaşın altındaki ergenlerdeki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1). Bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda kabazitaksel için özel bir doz ayarlanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Kabazitaksele, diğer taksanlara veya polisorbata 80 dahil ilacın formülasyonunda bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık öyküsü
- Nötrofil sayısının $<1500/\text{mm}^3$ 'den az olması
- Hepatik yetmezlik (bilirubin ≥ 1 x NÜS veya AST ve/veya ALT ≥ 1.5 x NÜS)
- Aynı anda sarı humma aşısı ile bağışıklama (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Tüm hastalara, kabazitaksel infüzyonuna başlamadan önce premedikasyon yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Özellikle ilk ve ikinci infüzyon sırasında olmak üzere hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Hipersensitivite reaksiyonları kabazitaksel infüzyonuna başlanmasından sonra birkaç dakika içinde meydana gelebilir, bu nedenle hipotansiyon ve bronkospazm tedavisi için uygun koşullar ve ekipman hazır bulunmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir ve yaygın döküntü/eritem, hipotansiyon ve bronkospazm içerebilir. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kabazitaksel infüzyonu hemen kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastalarda NEUTAXAN tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Kemik iliği baskılanması

Kemik iliği baskılanması nötropeni, anemi, trombositopeni veya pansitopeni şeklinde ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4 “Nötropeni riski” ve “Anemisi olan hastalar”).

Nötropeni riski

Kabazitaksel tedavisi gören hastalar, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve/veya güncel kurumsal kılavuzlara göre nötropeni komplikasyonları (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik infeksiyon) riskinin düşürülmesi için profilaktik G-CSF alabilir. Klinik özellikleri açısından yüksek riskli olan (>65 yaş, zayıf performans düzeyi, önceden geçirilmiş febril nötropeni, önceden yapılan yoğun radyasyon uygulamaları, zayıf beslenme düzeyi veya eşlik eden diğer ciddi hastalıklar) ve bu özellikleri nedeniyle uzamış nötropenin komplikasyonlarına daha yatkın olan hastalarda, G-CSF ile primer profilaksi düşünülmelidir. G-CSF kullanımının nötropeni insidans ve şiddetini sınırladığı gösterilmiştir.

Nötropeni kabazitaksel tedavisinde görülen en yaygın advers reaksiyondur (Bkz. Bölüm 4.8). İlk siklus boyunca haftalık olarak ve daha sonraki siklusların başında tam kan sayımının izlenmesi gerekir; buna göre gerektiğinde doz ayarlaması yapılır.

Febril nötropeni ya da uygun tedaviye karşın uzamış nötropeni durumunda doz azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Ancak hastanın nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ ve üzerine çıktığında tedaviye tekrar başlanır (Bkz. Bölüm 4.3).

Bulantı, kusma, diyare ve dehidratasyon riski

Kabazitaksel uygulamasının ardından diyare gelişen hastalar, yaygın kullanılan antidiyareik ilaçlarla tedavi edilebilir. Hastanın rehidratasyonu için uygun önlemler alınmalıdır. Diyare, önceden abdominopelvik radyasyon uygulanmış olan hastalarda daha sık görülebilir. Dehidratasyon 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha sıktır. Hastaların rehidratasyonu ve başta potasyum olmak üzere, serum elektrolit düzeylerinin takibi ve düzeltilmesi için gereken önlemler alınmalıdır. Derece ≥ 3 diyarede tedavinin ertelenmesi ya da doz azaltılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2). Bulantı ve kusması olan hastalar yaygın kullanılan antiemetiklerle tedavi edilebilir.

Kabazitakselle tedavi edilen hastalarda, ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon, ileus ve kolit bildirilmiştir. Gastrointestinal komplikasyon gelişme riski en yüksek olan hastaların (nötropenisi olanlar, yaşlılar, aynı anda NSAİİ, antiagregan veya antikoagülan kullananlar, önceden pelvik radyoterapi almış olanlar, ülser veya gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal bir hastalık hikayesi olanlar) tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Nötropenin eşlik ettiği veya etmediği, karın ağrısı ve karında hassasiyet, ateş, devam eden kabızlık ve ishal ciddi gastrointestinal toksisitenin erken belirtileri olabileceğinden, hemen değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Kabazitaksel tedavisinin geciktirilmesi veya kesilmesi gerekebilir.

Periferik nöropati

Kabazitaksel alan hastalarda, periferik nöropati, periferik duyuşal nöropati (örn. paresteziler, dizestezi) ve periferik motor nöropati olguları bildirilmiştir. Kabazitaksel tedavisi alan hastalar, ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma veya kuvvetsizlik gibi nöropati semptomlarının gelişmesi halinde, tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bu durum hakkında

bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Nöropatinin varlığı veya ilerleyip ilerlemediği, her tedaviden önce hekim tarafından değerlendirilmelidir. Tedavi, semptomlar düzelene kadar ertelenmelidir. Persistan derece ≥ 2 periferik nöropatide, kabazitaksel dozu 25 mg/m^2 'den 20 mg/m^2 'ye düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği riski

Sepsis, diyareye bağlı ciddi dehidratasyon, kusma ve obstrüktif üropati ile ilişkili renal bozukluklar bildirilmiştir. Ölümcül sonuçları olan olgular da olmak üzere böbrek yetmezliği gözlenmiştir. Bu durumda, nedenin saptanması için uygun önlemler alınmalı ve gözlenmesi durumunda hasta yoğun biçimde tedavi edilmelidir. Böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Kabazitakselle tedavi sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hastalar, günlük idrar çıkışında anlamlı bir değişiklik olması halinde bu durumu hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Serum kreatinini başlangıçta, her kan sayımında ve hastanın idrar çıkışında bir değişiklik olduğunu bildirmesi halinde ölçülmelidir. Kabazitaksel tedavisi Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Ölçütleri 4.0 uyarınca $\geq$ Evre 3 böbrek yetmezliği gelişmesi halinde kesilmelidir.

Solunum hastalıkları

İnterstisyel pnömoni/pnömonit ve interstisyel akciğer hastalığı raporlanmıştır ve ölümcül sonuçlanma ile ilişkili olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Eğer yeni pulmoner semptomlar gelişirse veya pulmoner semptomlar kötüleşirse, hastalar yakından takip edilmeli, hızla araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Destekleyici bakım önlemlerinin erken kullanımı durumun iyileşmesine yardımcı olabilir. Teşhis konana kadar kabazitaksel tedavisinin geçici olarak durdurulması tavsiye edilir. Kabazitaksel tedavisini yeniden başlatmanın faydası dikkatlice değerlendirilmelidir.

Kardiyak aritmi riski

En sık taşikardi ve atrial fibrilasyon olmak üzere, kardiyak aritmiler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) nötropeni veya febril nötropeni dahil olmak üzere bazı advers reaksiyonlar daha fazla görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

NEUTAXAN tedavisi kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.2 ve 4.3). Kabazitaksel büyük oranda karaciğerde metabolize edilir ve karaciğer yetmezliği, kabazitaksel konsantrasyonlarını artırabilir (Bkz. Bölüm 5.2)

Karaciğer yetmezliği, NEUTAXAN ile aynı sınıfta yer alan diğer ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ağır ve yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkma riskini artırır. NEUTAXAN karaciğer yetmezliği olan hastalara (total bilirubin $\geq$ NÜS veya AST ve/veya ALT $\geq 1,5 \times$ NÜS) verilmemelidir.

Anemisi olan hastalar

Kabazitaksel alan hastalarda anemi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Kabazitaksel tedavisinden önce ve eğer hastalar anemi belirtisi veya semptomları gösteriyorsa ya da kan kaybı varsa hemoglobin ve hematokrit kontrol edilmelidir. Hemoglobin düzeyi $<10 \text{ g/dl}$ olan hastalarda dikkatli olunmalı ve klinik olarak gereken uygun önlemler alınmalıdır.

Etkileşimler

Güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin veya güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). Bununla birlikte, hastaya güçlü bir CYP3A inhibitörü uygulanması gerekiyorsa, kabazitaksel dozunun %25 oranında azaltılması düşünülmelidir.

Yardımcı maddeler:

Konsantre çözelti, 0.8 ml bira ya da 0.3 ml şaraba eşdeğer olmak üzere 30.06 mg etanol anhidrus içerir.

Çözücü, 14 ml bira ya da 6 ml şaraba eşdeğer olmak üzere 573.3 mg %96'lık (%15 v/v) etanol (alkol) içerir.

Alkolizm sorunu olanlar için zararlıdır.

Karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi hastalığı olan yüksek riskli hastalarda dikkatli olunmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar kabazitakselin esas olarak CYP3A enzimi ile (%80-90) metabolize olduğunu göstermiştir.

CYP3A inhibitörleri

Kabazitaksel ile ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmadığından, güçlü CYP3A inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, telitromisin, vorikonazol) birlikte verilmesi durumunda kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir. Bu nedenle, güçlü CYP3A inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer güçlü bir CYP3A inhibitörünün eşzamanlı kullanımından kaçınılamıyorsa, toksisite açısından yakın takip yapılması ve kabazitaksel dozunun azaltılması gerekir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). CYP3A'nın orta derecedeki inhibitörleriyle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

CYP3A indükleyicileri

Kabazitaksel ile ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmadığından, güçlü CYP3A indükleyicilerinin (örn. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) kabazitakselin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Bu nedenle, güçlü CYP3A indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Buna ek olarak, hastaların St. John's Wort (Sarı kantaron) kullanımından da kaçınmaları gerekir.

OATP1B1

In vitro çalışmalarda, kabazitakselin Organik Anyon Transport Polipeptidlerinin (OATP1B1) taşıma proteinlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Özellikle infüzyon sırasında (1 saat) ve infüzyon bittikten sonraki 20 dakika içinde, OATP1B1 substratları (örn. statinler, valsartan, repaglinid) ile etkileşim riski söz konusu olup, bu etkileşim OATP1B1 substratlarına maruziyeti artırabilir. OATP1B1 maddelerinin kullanımı için infüzyon önce 12 saat ve infüzyondan sonra en az 3 saatlik bir ara olması önerilir.

Aşılamalar

Kemoterapötik ajanlarla bağışıklığı zayıflamış olan hastalara canlı veya zayıflatılmış canlı aşılardan uygulanması ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara yol açabilir. Kabazitaksel uygulanan hastaların bir zayıflatılmış canlı aşıyla aşılanmasından kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktive aşılardan uygulanabilir; bununla beraber, bu aşılarla yanıt zayıf olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda yürütülmüş etkileşim çalışmalarına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda yürütülmüş etkileşim çalışmalarına ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kabazitakselin kontrasepsiyon kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması önerilmez. Erkek hastaların tedavi sırasında ve tedaviden sonra 6 ay boyunca prezervatif kullanması önerilir.

Gebelik dönemi

Kabazitakselin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan klinik dışı çalışmalarda, insanlara önerilen dozlardan anlamlı olarak daha düşük maruziyet dozlarında, kabazitakselin embriyotoksik, fetotoksik ve düşüğe yol açıcı etki gösterdiği ve kabazitakselin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir. (Bkz. Bölüm 5.3). Diğer sitotoksik tıbbi ürünler gibi kabazitaksel de, ürüne maruz kalan gebe kadınlarda fetüse zarar verebilir.

Kabazitakselin gebelik sırasında kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda mevcut farmakokinetik veriler kabazitaksel ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bebek üzerindeki risk dışlanamaz. Kabazitaksel emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları kabazitakselin erkek sıçanlarda ve köpeklerde, fertilite üzerinde fonksiyonel bir etkiye neden olmadan üreme sistemini etkilediğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bununla beraber, taksanların farmakolojik etkililiği, genotoksik potansiyeli ve bu sınıftaki çeşitli bileşiklerin hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde gözlenen etkileri göz önünde bulundurulduğunda, insanlarda erkeklerin üreme yeteneği üzerindeki etkisi dışlanamaz.

Erkek üreme hücreleri üzerindeki potansiyel etkisi ve seminal sıvı ile potansiyel maruziyet nedeniyle kabazitaksel kullanan erkekler tedavi boyunca etkin bir kontrasepsiyon kullanmalıdır ve bunu son kabazitaksel dozundan sonraki 6 ay boyunca da sürdürmeleri önerilmelidir. Seminal sıvı aracılığıyla potansiyel maruziyet nedeniyle, kabazitakselle tedavi edilen erkekler, tedavi süresince başka birinin ejakülatıyla temasından kaçınmalıdır. Kabazitakselle tedavi edilen erkeklerin, tedavi öncesinde sperm saklanmasıyla ilgili danışmanlık alması önerilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kabazitaksel, güvenlik profili temelinde yorgunluk ve baş dönmesine yol açtığından, araç ve makine kullanma yeteneğini orta derecede etkileyebilir. Tedavi sırasında bu advers reaksiyonların görüldüğü hastaların araç veya makine kullanmaması önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Prednizon ya da prednizolon ile kombine kullanılan kabazitakselin güvenliliği, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan 371 hastaya üç haftada bir 25 mg/m² kabazitaksel tedavisinin uygulandığı randomize, açık etiketli, kontrollü faz III çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar medyan 6 siklus kabazitaksel tedavisi görmüştür.

Bütün derecelerde en yaygın ($\geq$ %10) ortaya çıkan advers reaksiyonlar anemi (%97,3), lökopeni (%95,6), nötropeni (%93,5), trombositopeni (%47,4) ve diyare (%46,6) olmuştur. Kabazitaksel grubunda derece $\geq$ 3 en yaygın ($\geq$ %5) advers reaksiyonlar nötropeni (%81,7), lökopeni (%68,2), anemi (%10,5), febril nötropeni (%7,5) ve diyare (%6,2) olmuştur.

Advers reaksiyon nedeniyle tedavinin bırakılması kabazitaksel kullanan 68 hastada (%18,3) gözlenmiştir. Kabazitaksel tedavisinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon nötropeni olmuştur.

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık kategorilerine göre tanımlanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar şiddetliden hafife doğru sıralanmıştır. Advers reaksiyon şiddeti CTCAE 4,0 (derece $\geq$ 3 = G $\geq$ 3) uyarınca derecelendirilmiştir. Tüm derecelerdeki sıklık aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerle hesaplanamıyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Septik şok, sepsis, selülit, idrar yolu enfeksiyonu, influenza, sistit, üst solunum yolu enfeksiyonu, Herpes zoster, kandidiyazis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nötropeni^{a*}, anemi^a, lökopeni^a, trombositopeni^a,
Yaygın: Febril nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi
Yaygın: Dehidratasyon, hiperglisemi, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete, zihin bulanıklığı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tat alma bozukluğu
Yaygın: Periferik nöropati, periferik duyuşal nöropati, baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi, letarji, hipoestezi, siyatik

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit, gözyaşı artışı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak hastalıklar*

Yaygın: Atriyal fibrilasyon, taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, derin ven trombozu, hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, ateş basması, flushing

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne, öksürük

Yaygın: Orofarengeal ağrı, pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma, konstipasyon, karın ağrısı

Yaygın: Dispepsi, üst karın ağrısı, hemoroid, gastroözofageal reflü, rektal kanama, ağız kuruluğu, karında şişlik

Bilinmiyor: Kolit, enterokolit, gastrit, nötropenik enterokolit, gastrointestinal kanama ve perforasyon, ileus ve intestinal obstrüksiyon.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Deride kuruluk, eritem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Sırt ağrısı, eklem ağrısı

Yaygın: Kol ve bacak ağrısı, kas spazmları, kas ağrısı, kas-iskelet kaynaklı göğüs ağrısı, böğür ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Hematüri

Yaygın: Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, dizüri, renal kolik, pollakiüri, hidronefroz, üriner retansiyon, üriner enkontinans, üreter tıkanması

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Yaygın: Pelvikte ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, halsizlik, ateşlenme

Yaygın: Periferik ödem, mukoza enflamasyonu, ağrı, göğüs ağrısı, ödem, titreme, kırıklık

Araştırmalar

Yaygın: Kilo kaybı, aspartat aminotransferaz artışı, transaminaz artışı

^a laboratuvar değerleri temelinde

* aşağıda ayrıntılı kısma bkz.

Bazı advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

Nötropeni ve ilgili klinik olaylar

Derece ≥ 3 nötropeni insidansı laboratuvar verilerine göre %81,7'dir. Derece ≥ 3 klinik ve febril nötropeni advers reaksiyon insidansı sırasıyla %21,3 ve %7,5'dir. İlacı bırakmaya neden olan en yaygın advers reaksiyon nötropeni olmuştur (%2,4).

Nötropenik komplikasyonlar bazı olgularda ölümcül sonlanabilen nötropenik enfeksiyonlar (%0,5), nötropenik sepsis (%0,8) ve septik şoku (%1,1) içermektedir.

G-CSF kullanımının nötropeni insidans ve şiddetini sınırladığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Kardiyak hastalıklar ve aritmiler

Kardiyak hastalıklar arasında Bütün Derecelerden olaylar, 6 hastada (%1,6) Derece ≥ 3 kardiyak aritminin görüldüğü kabazitaksel grubunda daha sık görülmüştür. Kabazitaksel taşıyıcı olaylarının hiçbirisi Derece ≥ 3 değildir. Atriyal fibrilasyon insidansı kabazitaksel grubunda %1,1'dir. Kabazitaksel kalp yetmezliği olayları daha sık görülmüştür. Kabazitaksel grubunda bir hasta kalp yetmezliğinden ölmüştür. 1 hastada fatal ventriküler fibrilasyon, 2 hastada kardiyak arrest bildirilmiştir. Araştırmacı tarafından bunların hiçbirisi ilişkili bulunmamıştır.

Hematüri

EFC11785 çalışmasında, 25 mg/m²'de hematürinin tüm derecelerdeki sıklığı % 20,8 olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1). Olguların yaklaşık üçte ikisinde hastalık progresyonu, enstrümantasyon, enfeksiyon veya antikoagülasyon / NSAİİ / aspirin tedavisi gibi tutarsız nedenler saptanmıştır.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Radyasyon recall fenomeni nedeniyle, yaygın olmayan sıklıkta, hemorajik sistit de dahil olmak üzere sistit bildirilmiştir.

Laboratuvar bulguları

Derece ≥ 3 anemi, AST, ALT ve bilirubin artışı insidansı sırasıyla %10,6, %0,7, %0,9 ve %0,6 olmuştur.

Solunum hastalıkları

Bazen ölümcül olan interstisyel pnömoni/pnömonit ve interstisyel akciğer hastalığı vakaları bilinmeyen (eldeki veriler ile tahmin edilemeyen) sıklıkta raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Yaşlı popülasyon

Prostat kanseri çalışmasında kabazitaksel ile tedavi edilen 371 hastadan 240'ı 65 yaş üzerinde olup 70'i 75 yaşından büyüktür.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha genç hastalara göre ≥ 5 daha yüksek oranda bildirilmiştir: yorgunluk, klinik nötropeni, asteni, pireksi, baş dönmesi, üriner sistem enfeksiyonu ve dehidrasyon.

65 yaş ve üzerindeki hastalarda genç hastalara göre daha fazla görülen derece ≥ 3 advers reaksiyonlar: Laboratuvara dayalı nötropeni, klinik nötropeni ve febril nötropeni (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Prostat kanseri EFC 11785 çalışmasında 25 mg/m² kabazitaksel ile tedavi edilen 595 hastanın 420'si 65 yaş ve üstü idi. Genç hastalara göre 65 yaş ve üzerindeki hastalarda en az % 5 daha yüksek oranda bildirilen advers reaksiyonlar diyare (% 42,9 ve % 32,6), yorgunluk (% 30,2 ve

% 19,4), asteni (% 22,4 ve % 13,1), konstipasyon (% 20,2 ve % 12,6), klinik nötropeni (% 12,9 ve % 6,3), febril nötropeni (% 11,2 ve % 4,6) ve dispne (% 9,5 ve % 3,4) olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kabazitakselin bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımının beklenen komplikasyonları kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal bozukluklar gibi advers reaksiyon alevlenmesinden oluşur. Doz aşımında hasta özel bir birime alınmalı ve yakından izlenmelidir. Doz aşımı saptandıktan sonra hastalara hemen terapötik G-CSF uygulanmalıdır. Diğer uygun semptomatik önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar, taksanlar
ATC Kodu: L01CD04

Etki mekanizması

Kabazitaksel bir antineoplastik ilaç olup hücrelerin tubulin'in mikrotübüller ağını bozarak etki göstermektedir. Kabazitaksel tubulin'e bağlanır ve mikrotübüllere girerek beraberliğe eşlik eder ve aynı zamanda bu beraberliğin bozulmasını engeller. Bu durum mitotik ve interfaz sellüler işlevlerin inhibisyonuna yol açacak biçimde mikrotübül stabilizasyonuna yol açar.

Farmakodinamik etkiler

Kabazitaksel, farelerde ileri insan tümörü ksenograflarında geniş bir antitümör aktivite göstermiştir. Kabazitaksel dosetaksele duyarlı tümörlere karşı aktiftir. İlave olarak, kabazitaksel dosetaksel dahil olmak üzere kemoterapiye duyarsız tümör modellerinde de aktivite göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Prednizon ya da prednizolon kombinasyonunda kabazitaksel etkililik ve güvenliliği, önceden dosetaksel içeren rejim ile tedavi görmüş metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında yürütülen randomize, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli bir faz III çalışmasında (EFC6193) değerlendirilmiştir.

Toplam 755 hasta en fazla 10 siklus 3 hafta ara ile günde 10 mg oral prednizon ya da prednizolon eşliğinde kabazitaksel 25 mg/m² iv (n=378) ya da mitoksantron 12 mg/m² iv tedavilerine randomize edilmiştir (n=377).

Çalışmaya 18 yaşından büyük, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olup RECIST ölçütleri ile ölçülebilir ya da ölçülemeyen hastalığı olup PSA düzeyinde yükselme ya da yeni lezyon saptanmış olan ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 0-2 arasındaki hastalar katılmıştır. Hastaların nötrofil sayısı >1500/mm³, trombosit sayısı >100.000/mm³, hemoglobin >10 gr/dl, kreatinin <1,5 x NÜS, total bilirubin <1 x NÜS, AST ve ALT <1,5 x NÜS olması istenmiştir.

Son 6 ayda konjestif kalp yetmezliği ya da miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar ya da kontrolsüz kardiyak aritmi, anjina pektoris ve/veya hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Yaş, ırk ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumunu (0-2) içeren demografik veriler tedavi grupları arasında dengelenmiştir. Kabazitaksel grubunda ortalama yaş 68 (46-92)'dir.

Medyan siklus sayısı kabazitaksel grubunda 6 ve mitoksantron grubunda 4 olmuştur. Çalışma tedavisini tamamlayan (10 siklus) hasta oranı kabazitaksel grubunda %29,4 ve karşılaştırma grubunda %13,5 olmuştur.

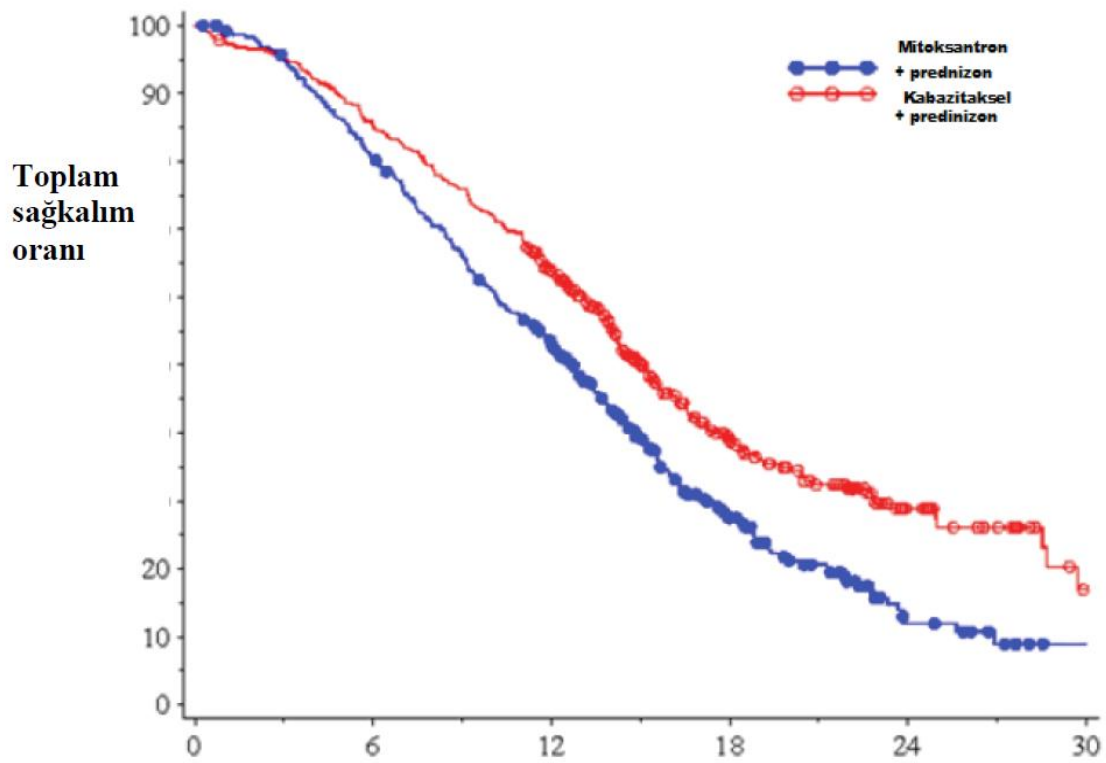
Toplam sağkalım kabazitaksel grubunda mitoksantron grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur (15,1 aya 12,7 ay); ölüm riskinde mitoksantron grubuna göre %30 azalma saptanmıştır.

Tablo 2 - EFC6193 çalışmasında metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarının tedavisinde kabazitaksel etkililiği

	kabazitaksel + prednizon n=378	mitoksantron+prednizon n=377
Toplam sağkalım		
Ölen hasta sayısı (%)	234 (%61,9)	279 (%74)
Medyan sağkalım (ay) (%95 Güvenlik aralığı)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Risk oranı (RO) ¹ (%95 Güvenlik aralığı)	0,70 (0,59-0,83)	
p değeri	<0,0001	

¹ Cox modeline göre hesaplanan RO; risk oranının 1'den küçük olması kabazitaksel lehinedir.

Şekil 1: Kaplan Meier toplam sağkalım eğrileri (EFC6193)



Risk altındaki hasta sayısı	Zaman (ay)				
Mitoksantron 377	300	188	67	11	1
+prednizon					
Kabazitaksel 378	321	231	90	28	4
+prednizon					

Kabazitaksel kolunda mitoksantron koluna göre anlamlı PFS düzelmesi saptanmıştır, 2,8 (2,4-3,0) aya 1,4 (1,4-1,7), HR (%95 GA) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Kabazitaksel kolunda mitoksantron koluna göre tümör yanıtı oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur: %14,4 (%95 GA: 9,6-19,3) - %4,4 (%95 GA: 1,6-7,2) ($p = 0,0005$).

Kabazitaksel kolunda PSA ikincil sonlanımları pozitif bulunmuştur. Kabazitaksel kolundaki hastalarda 6,4 ay (%95 GA: 5,1-7,3) ve mitoksantron kolundaki hastalarda 3,1 ay (%95 GA: 2,2-4,4) olup HR 0,75 ay (%95 GA: 0,63-0,90) bulunmuştur, $p = 0,0010$. PSA yanıtı kabazitaksel kolunda %39,2 (%95 GA: 33,9-44,5) ve mitoksantron kolunda %17,8 (%95 GA: 13,7-22,0) bulunmuştur ($p = 0,0002$).

Ağrı progresyonu ve ağrı yanıtında tedavi kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çok merkezli, çok uluslu, randomize, açık etiketli bir faz III eşit etkililik çalışmasında (EFC11785 çalışması), önceden dosetaksel içeren bir rejim ile tedavi edilen metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli 1200 hasta 25 mg/m² (n = 602) veya 20 mg / m² (n = 598) kabazitaksel alacak şekilde randomize edilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası genel sağkalım (OS) olmuştur.

Bu çalışma, 25 mg/m² ile karşılaştırıldığında kabazitaksel 20 mg/m²'nin eşit etkinliğini gösterme konusundaki primer amacı karşılamıştır (Bkz. Tablo 3). 20 mg/m² grubuna (% 29,5) kıyasla 25 mg/m² grubunda (% 42,9) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir hasta yüzdesi (p <0,001) PSA yanıtı göstermiştir. 25 mg/m²'lik doza göre 20 mg/m² alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek PSA progresyon riski gözlenmiştir (HR 1,195; % 95 GA: 1,025 ila 1,393). Diğer sekonder sonlanım noktaları (PFS, tümör ve ağrı yanıtı, tümör ve ağrı progresyonu ve dört FACT-P alt kategorisi) bakımından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.

Tablo 3 - EFC11785 çalışmasında kabazitaksel 25 mg/m² kolu ile kabazitaksel 20 mg/m² kolu için genel sağkalım (tedavi amaçlı analiz) – Primer etkililik sonlanım noktası

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Genel sağkalım		
Ölüm sayısı, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Medyan sağkalım (%95 GA) (ay)	13,4 (12,19 to 14,88)	14,5 (13,47 to 15,28)
Tehlike Oranı ^a		
CBZ25+PRED'e karşı	1,024	-
1 yanlı %98,89 UCI	1,184	-
1 yanlı %95 LCI	0,922	-

CBZ20=Kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25= Kabazitaksel 25 mg/m²,
PRED=Prednizon/Prednizolon GA=güven aralığı, LCI=güven aralığının alt sınırı, UCI=güven aralığının üst sınırı

^a Tehlike oranı Cox Oransal Tehlikeler regresyon modeli kullanılarak tahmin edilir. 1'den küçük bir tehlike oranı 25 mg/m²'ye kıyasla 20 mg/m² ile riskin daha düşük olduğunu gösterir

Kabazitaksel 25 mg/m²'nin EFC11785 çalışmasında gözlenen güvenlik profili, EFC6193 çalışmasında gözlemlenene kalitatif ve kantitatif olarak benzer bulunmuştur. EFC11785 çalışması, kabazitaksel 20 mg/m² dozu için daha iyi bir güvenlik profili göstermiştir.

Tablo 4 - EFC11785 çalışmasında kabazitaxel 25 mg/m² kolu ile kabazitaxel 20 mg/m² kolu için güvenlik verilerinin özeti

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Medyan kür hafta sayısı/medyan tedavi süresi	6/ 18	7/ 21 hafta
Doz azaltımı yapılan hasta sayısı	20 mg/m ² 'den 15 mg/m ² 'ye: 58 (%10,0)	25 mg/m ² 'den 20 mg/ m ² 'ye : 128 (%21,5)
n (%)	15 mg/m ² 'den 12 mg/ m ² 'ye: 9 (%1,6)	20 mg/m ² 'den 15 mg/ m ² 'ye: 1 9 (%3,2) 15 mg/m ² 'den 12 mg/ m ² 'ye 1 (%0,2)
Tüm derecelerdeki advers reaksiyonlar^a (%)		
Diyare	30,7	39,8
Bulantı	24,5	32,1
Yorgunluk	24,7	27,1
Hematüri	14,1	20,8
Asteni	15,3	19,7
İştah azalması	13,1	18,5
Kusma	14,5	18,2
Konstipasyon	17,6	18,0
Sırt ağrısı	11,0	13,9
Klinik nötrope	3,1	10,9
İdrar yolları enfeksiyonu	6,9	10,8
Periferik duyusal nöropati	6,6	10,6
Disguzi	7,1	10,6
Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar^b (%)		
Klinik nötrope	2,4	9,6
Febril nötrope	2,1	9,2
Hematolojik anormallikler^c (%)		
Derece ≥ 3 nötrope	41,8	73,3
Derece ≥ 3 anemi	9,9	13,7
Derece ≥ 3 trombositopeni	2,6	4,2

CBZ20=Kabazitaksel 20 mg/m², CBZ25= Kabazitaksel 25 mg/m²

PRED=Prednizon/Prednizolon

^a İnsidansı %10'un üzerinde olan tüm derecelerdeki advers reaksiyonlar

^b İnsidansı %5'ten yüksek olan derece ≥ 3 advers reaksiyonlar

^c Laboratuvar değerlerine göre

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında prostat kanseri endikasyonunda kabazitaksel ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (Pediyatrik kullanıma yönelik bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

Kabazitaksel, toplam 39 pediyatrik hastada (çalışmanın faz 1 kısmı için 4 ila 18 yaşları arasında ve faz 2 kısmı için 3 ila 16 yaşları arasındaki hastalar) yapılmış bir açık etiketli, çok merkezli Faz 1/2 çalışmasında değerlendirilmiştir. Faz 2 kısmı, 30 mg/m² ile tedavi edilen ve tekrarlayan veya refrakter diffüz intrinsik pontin gliyomu (DIPG) ve yüksek dereceli gliyom (HGG) izlenen pediyatrik popülasyonda tek ajan olarak kabazitakselin etkililiğini göstermemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

İleri solid tümör (n=69), metastatik meme kanseri (n=34) ve metastatik prostat kanseri (n=67) hastalarını içeren 170 hastada bir popülasyon farmakokinetik analizi yürütülmüştür. Bu hastalar 3 hafta ara ile haftalık 10-30 mg/m² dozda kabazitaksel kullanmıştır.

Emilim:

25 mg/m² kabazitakselin 1 saatlik IV uygulaması ardından metastatik prostat kanseri hastalarında (n=67) C_{maks} 226 ng/ml (Değişim katsayısı (CV): %107) olup, bu değere 1 saatlik infüzyon sonunda ulaşılmıştır (T_{maks}). Ortalama EAA 991 ng.saat/ml (CV: %34) olmuştur.

İleri solid tümörü olan hastalarda (n=126) 10-30 mg/m² doz aralığında doz oransallığında majör sapma gözlenmemiştir.

Dağılım:

Kararlı durumda dağılım hacmi (V_{ss}) 4870 litre olarak (2640 l/m²; medyan vücut yüzey alanı (VYA) 1.84 m² bulunmuştur.

İn vitro, kabazitakselin insanda serum proteinlerine bağlanma oranı %89-92 olup 50.000 ng/ml konsantrasyona dek saturasyon sağlanmamıştır. Kabazitaksel esas olarak insanda serum albüminine (%82,0) ve lipoproteinlerine (%87,9 HDL, %69,8 LDL ve %55,8 VLDL) bağlanır.

İn vitro koşullarda insan kanında kan-plazma konsantrasyon oranı 0,90-0,99 olup kabazitakselin kan ve plazmaya dağılımının eşit olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Kabazitaksel karaciğerde yaygın biçimde metabolize olur (>%95), esas olarak CYP3A4 izoenzimi metabolizmadan sorumludur (%80-90). Kabazitaksel insan plazmasında dolaşımdaki temel bileşiktir. Plazmada yedi metabolit saptanmıştır (O-demetilasyondan ortaya çıkan 3 aktif metaboliti de içeren); temel bir metabolit ana ilaç maruziyetinin %5'inden sorumludur. İnsanda idrar ve feçes ile yaklaşık 20 kabazitaksel metaboliti atılmaktadır.

İn vitro çalışmalar temelinde kabazitakselin klinik konsantrasyonlarında CYP3A enziminin temel substratı olan ilaçları potansiyel baskılama riski mevcuttur. Kabazitaksel diğer CYP enzimlerini (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ve 2D6) inhibe etmez. Kabazitaksel ayrıca *in vitro* ortamda CYP izozimlerini (CYP1A, CYP2C9 ve CYP3A) indüklememiştir.

İnsanlarda yapılan etkileşim çalışmalarında, kabazitakselin (1 saatlik tek bir infüzyon halinde uygulanan 25 mg/m² dozunda), bir CYP3A prob substratı olan midazolamın plazma düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. Dolayısıyla kabazitaksel *in vivo* koşullarda bir CYP3A inhibitörü değildir.

Kabazitaksel *in vitro* koşullarda varfarinin CYP2C9 ile sağlanan ve 7-hidroksivarfarine dönüştüğü majör transformasyon yolağını baskılamamıştır. Bu nedenle *in vivo* koşullarda

kabazitaksel ile varfarin arasında farmakokinetik etkileşim beklenmez. Kabazitaksel esas olarak CYP3A ile metabolize olduğundan güçlü CYP3A indükleyicisi ya da inhibitörü ilaçlar plazma kabazitaksel konsantrasyonunu etkileyebilir. Günde 10 mg uygulanan prednizon ya da prednizolon kabazitakselin farmakokinetikini etkilememiştir.

Kabazitakselin Çoklu İlaç Direnci Olan Proteinleri (ÇDP), Organik Katyon Taşıyıcısı OKT1, P-glikoprotein (PgP) (digoksin, vinblastin), meme kanseri rezistan proteinler (metotreksat) ve Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptidler (OATP1B3) (CCK8) ile etkileşim riski *in vivo* koşullarda 25 mg/m² dozda olası değildir. OATP1B1 (Estradiol-17β-glukuronit) taşıyıcısı ile etkileşim riski, özellikle infüzyon süresi (1 saat) ve infüzyon tamamlandıktan sonraki 20 dakika içinde söz konusudur.

Eliminasyon:

25 mg/m² dozda 1 saatlik IV [¹⁴C]-kabazitaksel infüzyonunda verilen dozun yaklaşık %80'i 2 hafta içinde atılmıştır. Kabazitaksel esas olarak feçesten çeşitli metabolitler halinde atılır (dozun %76'sı); kabazitaksel ve metabolitlerinin renal atılımı dozun %4'ünden azdır (idrarda değişmemiş ürün oranı %2,3).

Kabazitakselin bir saatlik intravenöz infüzyon sonrasındaki plazma konsantrasyonları, α-, β-, ve γ- yarılanma ömürlerinin sırasıyla 4 dakika, 2 saat ve 95 saat olduğu üç kompartımanlı bir farmakokinetik modelle tanımlanabilir. Kabazitakselin plazma klerensi yüksek olup 48.5 l/saattir (medyan VYA 1,84 m² olan hastalarda 26,4 l/saat/m²).

İlaç Etkileşimleri

Güçlü bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazolün (günde bir kez 400 mg) tekrarlanan uygulamaları, kabazitaksel klerensinde %20 oranında bir azalmaya neden olmuştur; bu, EAA'da %25'lik bir artışa karşılık gelmektedir. Orta derecede bir CYP3A inhibitörü olan aprepitantın eşzamanlı uygulaması, kabazitaksel klerensi veya maruziyeti üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır.

Güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampinin (günde bir kez 600 mg) tekrarlanan uygulamaları, kabazitaksel klerensinde %21 oranında bir artışa neden olmuştur; bu, EAA'da %17'lik bir azalmaya karşılık gelmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

≤65 yaş (n=100) ve üzerindeki (n=70) hastalar ile yapılan popülasyon FK (farmakokinetik) analizinde, kabazitakselin FK parametrelerine yaşın etkisi gözlenmemiştir.

Pediyatrik hastalar:

NEUTAXAN'ın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerdeki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel çalışma yürütülmemiştir. Bununla beraber, kabazitaksel primer olarak hepatik metabolizma aracılığıyla atıldığından, maruziyetin artması beklenebilir.

Böbrek yetmezliği:

Kabazitakselin böbrekler yolu ile atılımı çok düşük düzeydedir (dozun %2,3'ü). Böbrek

yetmezliği olan hastalarda kabazitaksel ile resmi farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir. Bununla birlikte, 14 orta (kreatinin klerensi 30-50 ml/dk) ve 59 hafif (kreatinin klerensi 50-80 ml/dk) böbrek yetmezliği olan hastayı içeren ve 170 hasta ile yürütülen popülasyon farmakokinetik analizinde orta ve hafif böbrek yetmezliğinin kabazitaksel farmakokinetik parametreleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

Elektrokardiyogram üzerindeki etki:

Çok merkezli, açık, tek gruplu bir çalışmada, solid tümörü olan 94 hastaya üç haftada bir 25 mg/m² dozunda kabazitaksel uygulanmıştır. Birinci kürün ilk gününde 24 saat süreyle yapılan değerlendirmelerde, ortalama QTc aralığında başlangıç değerlerine göre 10 ms üzerinde değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte, çalışma tasarımının kısıtlılıkları nedeniyle, QTc aralığında kabazitaksele bağlı hafif uzamalar (<10 ms) dışlanamaz.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik çalışmalarda gözlenmeyen fakat köpeklerde tek doz, 5 gün ve haftalık uygulamalarda klinik maruziyet düzeyi altındaki maruziyetlerde gözlenen ve klinik ile ilişkili olabilecek advers reaksiyonlar karaciğerde arteriolar/periarterolar nekroz, safra kanalı hiperplazisi ve/veya hepatosellüler nekrozdur (Bkz. Bölüm 4.2).

Klinik çalışmalarda gözlenmeyen fakat sıçanlarda çoklu siklus uygulamalarında klinik maruziyet düzeyi üzerindeki maruziyetlerde gözlenen ve klinik ile ilişkili olabilecek advers reaksiyonlar subkapsüler lens lifi şişmesi/dejenerasyonu ile karakterize göz bozukluklarıdır. Bu etkiler 8 hafta sonra düzelmemiştir.

Kabazitaksel ile karsinogenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

Kabazitaksel bakteriyel ters mutasyon (Ames) testinde mutasyona yol açmamıştır. *In vitro* insan lenfosit (yapısal kromozom kırılmasına yol açmamış fakat polipoid hücre sayısını artırmıştır) testinde klastojenik bulunmamıştır ve ≥ 0.5 mg/kg dozlarında *in vivo* sıçan testinde mikronükleus artışına yol açmıştır. Bununla birlikte, bu genotoksisite bulguları bileşiğin farmakolojik etkinliğine bağlıdır (tübülün depolimerizasyonunu baskılar).

Kabazitaksel tedavi edilen erkek sıçanlarda çiftleşme performansını ya da fertilitiyi etkilememiştir. Bununla birlikte, çoklu siklus çalışmalarında sıçanlarda testiste seminal vezikül dejenerasyonu ve seminifer tüp atrofisi, köpeklerde minimal testiküler dejenerasyon (epididimiste minimal epiteliyal tek hücre nekrozu) gözlenmiştir. Hayvanlardaki maruziyet kabazitakseli klinik dozlarda kullanan insanlardaki maruziyet ile aynı ya da daha düşük olmuştur.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan klinik dışı çalışmalarda, kabazitakselin embriyotoksik, fetotoksik ve düşüğe yol açıcı etki gösterdiği gösterilmiştir. 6-17 gestasyonel günlerde, günde bir kez iv kabazitaksel uygulanan dişi sıçanlarda fetal ölüm ve iskelet kemikleşmesinde gecikmeye bağlı düşük doğum ağırlığı şeklindeki embriyofetal toksisite, kabazitakseli klinik dozlarda kullanan insanlardakinden daha düşük maruziyette gözlenmiştir. Kabazitaksel sıçanlarda plasentaya geçmiştir.

Sıçanlarda kabazitaksel ve metabolitleri 24 saatte verilen dozun %1,5'i oranında süte geçmiştir.

Çevresel Risk Değerlendirmesi (ERA)

Çevresel risk değerlendirme çalışmalarının sonuçları kabazitaksel kullanımının akuatik çevrede (su ortamında) anlamlı bir riske yol açmayacağını göstermiştir (Bkz. Bölüm 6.6 kullanılmamış ürünlerin atılması).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Konsantre çözelti:

Etanol anhidrus
Sitrik asit anhidrus
Polisorbat 80

Çözücü:

Etanol (%96)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6.'da verilenlerin dışında başka hiçbir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması ve uygulanması için PVC infüzyon kapları veya poliüretan infüzyon setleri kullanmayınız.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakonlar: 36 ay

Açıldıktan sonra:

Konsantre ve çözücü flakonları açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise, saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Konsantre çözeltinin çözücü ile ilk seyreltilmesi sonrasında:

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi oda sıcaklığında (15-30°C) 1 saat, buzdolabı koşullarında (2-8°C) ise 24 saattir. Mikrobiyolojik açıdan, konsantre-çözücü karışımı hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrollü ve valide aseptik koşullar altında yapılmadığı takdirde, normalde 2-8°C'de 24 saati aşmamalıdır.

İnfüzyon poşetinde/torbasında final seyreltme sonrasında:

İnfüzyonluk çözeltinin kimyasal ve fiziksel stabilitesinin oda sıcaklığında (15-30°C) 8 saate kadar devam ettiği (1 saatlik infüzyon süresi dahil) ve buzdolabı koşullarında (2-8°C) 48 saat (1 saatlik infüzyon süresi dahil) devam ettiği gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrollü ve valide aseptik koşullar altında yapılmadığı takdirde, normalde 2-8°C'de 24 saati aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 kutu, 1 adet konsantre çözelti içeren flakon ve 1 adet çözücü içeren flakon içerir.

Konsantre çözelti içeren flakon, şeffaf plastik flip-off kapak ile kaplanmış alüminyum kapak ve gri renkli klorobütil lastik tıpa içeren 15 ml'lik berrak cam (Tip I) flakon şeklindedir. Her flakon 1.5 ml nominal hacim içinde 60 mg kabazitaksel içerir (dolum hacmi: 1.83 ml/73.2 mg kabazitaksel). Bu dolum hacmi, ön karışımın hazırlanması sırasındaki sıvı kaybını telafi etmek amacıyla, kabazitakselin geliştirilmesi sırasında belirlenmiştir. Bu fazladan eklenen miktar, kabazitaksel ile birlikte verilen çözücü içeriğinin tamamı kullanılarak sulandırma sonrasında, flakondan 10 mg/ml (bir flakonda 60 mg) kabazitaksel içeren en az 6 ml ön karışım çekilebilmesini sağlamak içindir.

Çözücü içeren flakon, şeffaf plastik flip-off kapak ile kaplanmış alüminyum kapak ve gri renkli klorobütil lastik tıpa içeren 15 ml'lik berrak cam (Tip I) flakon şeklindedir. Her flakon 4.5 ml nominal volüm içerir (dolum hacmi: 5.67 mL). Bu dolum hacmi, ön karışım hazırlanması sırasındaki sıvı kaybını telafi etmek amacıyla, kabazitakselin geliştirilmesi sırasında belirlenmiştir. Bu fazladan eklenen miktar, çözücü içeriğinin tamamının 60 mg konsantre çözelti flakonuna eklenmesinden sonra, 10 mg/ml konsantrasyonunda kabazitaksel içeren bir ön karışımı garantilemek içindir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

NEUTAXAN yalnızca sitotoksik ilaçların hazırlanması konusunda eğitilmiş personel tarafından hazırlanmalı ve kullanılmalıdır. Ürün, gebe personel tarafından hazırlanmamalıdır. Diğer antineoplastik ilaçlarda olduğu gibi, NEUTAXAN çözeltisinin hazırlanması sırasında koruyucu araç kullanımı, kişisel koruyucu ekipman (eldiven vb.) ve hazırlama işlemleri dikkate alınmalıdır. Hazırlama sırasında NEUTAXAN deri ile temas ettiğinde hemen su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır. Mukoza membranlarına teması halinde hemen ve iyice su ile yıkanmalıdır.

Karıştırma ve seyreltme öncesinde bu bölümün TAMAMINI dikkatlice okuyunuz. NEUTAXAN uygulama öncesinde İKİ kez seyreltilmelidir. Aşağıda sunulan hazırlama talimatlarına uyunuz. DİKKAT: Hem NEUTAXAN hem de çözücü flakonu, karışımın hazırlanması sırasında oluşan sıvı kaybını telafi etmek amacıyla fazladan eklenmiş bir miktar çözelti içermektedir. Bu fazladan eklenen miktar, çözücü içeriğinin TAMAMI İLE seyreltme sonrasında, 10 mg/ml konsantrasyonunda kabazitaksel içeren bir önkarışımı garantilemek içindir.

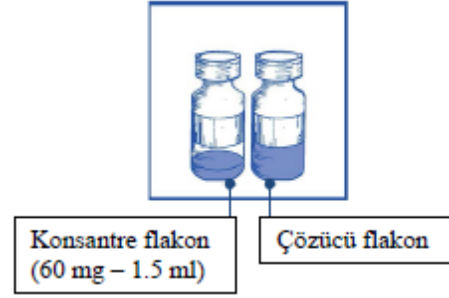
İnfüzyonluk konsantre çözeltiyi infüzyon çözeltisine eklemekten önce, her zaman ambalajda tedarik edilen çözücü ile seyreltiniz.

İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanmasında aşağıdaki iki adımlı seyreltme işlemi aseptik koşullarda yürütülmelidir.

Adım 1: İnfüzyonluk konsantre çözeltinin tedarik edilen çözücü ile ilk seyreltilmesi işlemi

Adım 1.1

NEUTAXAN konsantre flakonu ve çözücüsü incelenir. Konsantre çözelti flakonu içindeki çözelti berrak olmalıdır.



Adım 1.2

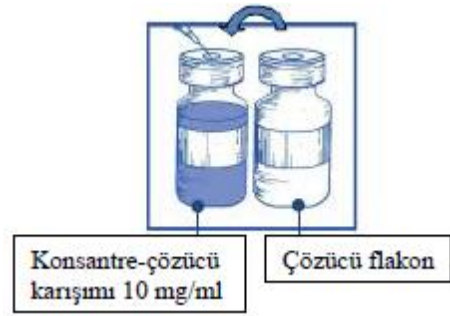
Bir enjektör ile çözücü içeriğinin tümü flakon kısmen ters çevrilerek çekilir.



Adım 1.3

Tüm içerik NEUTAXAN konsantre flakonuna enjekte edilir.

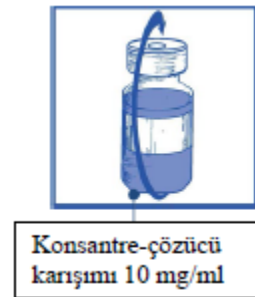
Çözücü enjeksiyonu sırasında köpüklenmeyi önlemek için iğne konsantre flakonunun duvarına doğru tutularak yavaşça enjekte edilir.



Elde edilen konsantre-çözücü karışımı 10 mg/ml kabazitaksel içerir.

Adım 1.4

Enjektör ve iğne çıkarılır, el ile yavaşça, birkaç kez ters çevrilerek ve berrak/homojen bir çözelti elde edilinceye dek karıştırılır. Bu işlem yaklaşık 45 saniye sürmelidir.



Adım 1.5

Çözelti yaklaşık 5 dakika dinlendirilir ve tekrar berrak/homojen olup olmadığı kontrol edilir.

Bu sürenin sonunda köpüğün olması normaldir.



Elde edilen konsantre-çözücü karışımı 10 mg/ml kabazitaksel içermektedir (en az 6 ml çekilebilir hacimli). Ardından hemen (1 saat içinde) ikinci adımdaki seyreltme işlemine geçilir.

Reçete edilen dozu uygulamak için birden fazla konsantre-çözücü flakon gerekebilir.

Adım 2: İnfüzyonluk (final) çözeltinin hazırlanması

Adım 2.1

Hasta için gerekli olan doza uygun hacimde ve 10 mg/ml konsantrasyonundaki konsantre-çözücü karışımı dereceli bir enjektör ile aseptik olarak çekilir. Örneğin, 45 mg NEUTAXAN için Adım 1'i takiben hazırlanmış 4,5 ml konsantre-çözücü karışımı gerekmektedir.

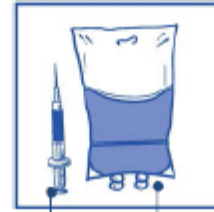
Bu çözelti flakonunun duvarında köpük olabileceğinden enjektör iğnesinin çekilirken ortadan yerleştirilmesi tercih edilir.



Konsantre-çözücü karışımı 10 mg/ml

Adım 2.2

PVC içermeyen infüzyon torbası kullanılır ve çekilen miktar %5 glukoz çözeltisi veya %0,9 (9 mg/ml) sodyum klorür çözeltisi içine alınır. İnfüzyonluk çözeltinin konsantrasyonu 0,10-0,26 mg/ml olmalıdır.



Konsantre-çözelti karışımının gerekli miktarı

İnfüzyon için %5 glukoz çözeltisi veya 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür çözeltisi

Adım 2.3

Enjektör çıkarılır ve infüzyon poşeti/torbası içeriği el ile döndürülerek karıştırılır.



Adım 2.4

Tüm parenteral ürünlerde olduğu gibi, elde edilen infüzyonluk çözelti kullanılmadan önce görsel olarak incelenmelidir. İnfüzyonluk çözelti aşırı doymuş olduğundan zaman içinde kristalleşebilir. Bu durumda çözelti kullanılmamalı ve imha edilmelidir.



NEUTAXAN infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kullanım sırasındaki saklama süresi bölüm 6.3’de belirtilen özel koşullarda daha uzun olabilir.

NEUTAXAN’ın hazırlanması ve uygulanması için PVC infüzyon kapları ve poliüretan infüzyon setleri kullanılmamalıdır.

Uygulama sırasında 0,22 µm’lik (0,2 mikrometre olarak da adlandırılır) dahili filtre kullanılması önerilmektedir.

NEUTAXAN belirtilenler dışında herhangi bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 24
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul
Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

2017/869

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2017
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ