

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg καμπαζιταξέλης.

Κάθε φιαλίδιο με 3 ml (ονομαστικός όγκος) πυκνού διαλύματος περιέχει 60 mg καμπαζιταξέλης.

Εκδοχο(α) με γνωστές δράσεις

Το ολοκληρωμένο προϊόν περιέχει 395 mg/ml άνυδρης αιθανόλης, συνεπώς κάθε φιαλίδιο με 3 ml περιέχει 1,185 mg άνυδρης αιθανόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές άχρωμο προς υποκίτρινο ή καφεκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cabazitaxel Accord σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ένα θεραπευτικό σχήμα που περιείχε ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της καμπαζιταξέλης θα πρέπει να γίνεται μόνο σε μονάδες που εξειδικεύονται στη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός για την αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως η υπόταση και ο βρογχόσπασμος (βλ. παράγραφο 4.4).

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Το συνιστώμενο σχήμα προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από κάθε χορήγηση της καμπαζιταξέλης με το ακόλουθο ενδοφλεβίως χορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης και της σοβαρότητας της υπερευαισθησίας:

- αντιισταμινικό (δεξτροχλωροφαινυραμίνη 5 mg ή διφαινυδραμίνη 25 mg ή ισοδύναμο),
- κορτικοστεροειδές (δεξαμεθαζόνη 8 mg ή ισοδύναμο) και
- ανταγωνιστή H₂ (ρανιτιδίνη ή ισοδύναμο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής αντιεμετικής αγωγής, η οποία μπορεί να γίνει από του στόματος ή ενδοφλεβίως, ως απαιτείται.

Σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς, προκειμένου να προλαμβάνονται επιπλοκές όπως η νεφρική ανεπάρκεια.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση καμπαζιταξέλης είναι 25 mg/m², χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες, σε συνδυασμό με από του στόματος πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 10 mg, χορηγούμενη ημερησίως καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Δοσολογικές ρυθμίσεις

Τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να γίνονται εάν οι ασθενείς εμφανίσουν τις ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (οι Βαθμοί αναφέρονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες [CTCAE 4.0]):

Πίνακας 1 – Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητη αντίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Τροποποίηση της δόσης
Παρατεταμένη ουδετεροπενία βαθμού ≥ 3 (για περισσότερο από 1 εβδομάδα) παρά τη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου G-CSF	Καθυστέρηση της θεραπείας έως ότου ο αριθμός ουδετεροφίλων είναι > 1.500 κύτταρα/mm ³ και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25 mg/m ² σε 20 mg/m ² .
Εμπύρετη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης ή την υποχώρηση και έως ότου ο αριθμός ουδετεροφίλων είναι >1.500 κύτταρα/mm ³ , και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25 mg/m ² σε 20 mg/m ² .
Διάρροια βαθμού ≥ 3 ή εμμένουσα διάρροια παρά την κατάλληλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της αναπλήρωσης υγρών και ηλεκτρολυτών	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης ή την υποχώρηση και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25 mg/m ² σε 20 mg/m ² .
Περιφερική νευροπάθεια βαθμού ≥ 2	Καθυστέρηση της θεραπείας έως την εμφάνιση βελτίωσης και στη συνέχεια μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης από 25 mg/m ² σε 20 mg/m ² .

Εάν οι ασθενείς εξακολουθούν να εμφανίζουν οποιαδήποτε από αυτές τις αντιδράσεις στη δόση των 20 mg/m² μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο περαιτέρω μείωσης της δόσης στα 15 mg/m² ή διακοπής του cabazitaxel. Τα δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση κάτω των 20 mg/m² είναι περιορισμένα.

Χρήση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί επαγωγείς ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγονται. Ωστόσο, εάν απαιτείται η συγχορήγηση στους ασθενείς ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης κατά 25% (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η καμπαζιταξέλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >1 έως $\leq 1,5$ φορά το Ανώτατο Όριο του Φυσιολογικού (ULN) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $>1,5$ x ULN), η δόση καμπαζιταξέλης θα πρέπει να μειώνεται σε 20 mg/m². Η χορήγηση καμπαζιταξέλης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή και στενή παρακολούθηση της ασφάλειας.

Το Cabazitaxel Accord δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1,5 x ULN) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω των νεφρών. Δεν απαιτείται οποιαδήποτε ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, που δεν χρειάζονται αιμοκάθαρση. Ασθενείς που παρουσιάζουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης ($CL_{CR} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), από την κατάστασή τους και την περιορισμένη ποσότητα διαθέσιμων δεδομένων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται ειδική δοσολογική ρύθμιση για τη χρήση καμπαζιταξέλης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. επίσης παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της καμπαζιταξέλης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καμπαζιταξέλης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το Cabazitaxel Accord προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και τη χορήγηση του προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκκοι έγχυσης από PVC και σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη.

Η καμπαζιταξέλη δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην καμπαζιταξέλη, σε άλλες ταξάνες ή στο πολυσορβικό 80 ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Αριθμός ουδετεροφίλων κάτω από $1.500/\text{mm}^3$.
- Μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >1,5 x ULN).
- Συγχρηγούμενος εμβολιασμός με εμβόλιο κατά του κίτρινου πυρετού (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από την έναρξη της έγχυσης της καμπαζιταξέλης (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να τίθενται υπό στενή παρακολούθηση για την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν εντός λίγων λεπτών μετά την έναρξη της έγχυσης της καμπαζιταξέλης, οπότε θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός για την αντιμετώπιση της υπότασης και του βρογχόσπασμου. Μπορεί να παρατηρηθούν σοβαρές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα, υπόταση και βρογχόσπασμο. Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας απαιτούν άμεση διακοπή της έγχυσης της καμπαζιταξέλης και κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς που παρουσίασαν αντίδραση υπερευαισθησίας θα πρέπει να σταματήσουν την θεραπεία με καμπαζιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.3).

Καταστολή του μυελού των οστών

Καταστολή του μυελού των οστών που εκδηλώνεται ως ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία ή πανκυτταροπενία μπορεί να παρουσιαστεί (βλέπε «Κίνδυνος ουδετεροπενίας» και «Αναιμία» στην παράγραφο 4.4 κατωτέρω).

Κίνδυνος ουδετεροπενίας

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη μπορεί να λάβουν G-CSF προφυλακτικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) ή/και τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές του νοσοκομείου, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ή την αντιμετώπιση των επιπλοκών της ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF σε ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (ηλικία >65 ετών, κακή κατάσταση υγείας, προηγούμενα επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας, σε ευρύ πεδίο προηγούμενη ακτινοβολήση, κακή διατροφική κατάσταση ή άλλες σοβαρές συννοσηρότητες) που τους προδιαθέτουν για αυξημένες επιπλοκές λόγω παρατεταμένης ουδετεροπενίας. Η χρήση G-CSF έχει καταδειχθεί ότι περιορίζει την επίπτωση και τη σοβαρότητα της ουδετεροπενίας.

Η ουδετεροπενία είναι η πλέον συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση της καμπαζιταξέλης (βλ. παράγραφο 4.8). Η παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος είναι απαραίτητη σε εβδομαδιαία βάση κατά τη διάρκεια του κύκλου 1 και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας στη συνέχεια, προκειμένου να μπορεί να πραγματοποιηθεί ρύθμιση της δόσης, εάν απαιτείται.

Θα πρέπει να μειώνεται η δόση σε περίπτωση εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ή παρατεταμένης ουδετεροπενίας παρά τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μόνο όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων επανέλθει σε επίπεδα $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (βλ. παράγραφο 4.3).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, εμμένουσα δυσκοιλιότητα, διάρροια με ή χωρίς ουδετεροπενία, μπορεί να αποτελούν πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας και θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται άμεσα. Μπορεί να είναι απαραίτητη η διακοπή ή καθυστέρηση της αγωγής με καμπαζιταξέλη.

Κίνδυνος ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και αφυδάτωσης

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν διάρροια μετά τη χορήγηση της καμπαζιταξέλης, μπορεί να αντιμετωπιστούν με τα συνήθως χορηγούμενα αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την επανενυδάτωση των ασθενών. Διάρροια μπορεί να εμφανιστεί πιο συχνά σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα ή την πύελο. Η αφυδάτωση είναι πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την επανενυδάτωση των ασθενών και για την παρακολούθηση και διόρθωση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στον ορό, ιδιαιτέρως του καλίου. Μπορεί να είναι απαραίτητη η καθυστέρηση της θεραπείας ή η μείωση της δόσης σε περίπτωση εμφάνισης διάρροιας βαθμού ≥ 3 (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν ναυτία ή έμετο, μπορεί να αντιμετωπιστούν με τα συνήθως χορηγούμενα αντιεμετικά.

Κίνδυνος σοβαρών γαστρεντερικών αντιδράσεων

Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και διάτρηση, ειλεός, κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου έκβασης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν καμπαζιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή στη θεραπεία των ασθενών που διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρεντερικών επιπλοκών: άτομα με ουδετεροπενία, οι ηλικιωμένοι, η ταυτόχρονη χρήση με ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ή αντιπηκτικά και ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ακτινοθεραπείας της πυέλου ή γαστρεντερικής νόσου, όπως το έλκος και η αιμορραγία του γαστρεντερικού.

Περιφερική νευροπάθεια

Περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας, περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας (π.χ. παραισθησίες, δυσαισθησίες) και περιφερική κινητική νευροπάθεια έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν καμπαζιταξέλη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να καθοδηγούνται να ενημερώνουν τον ιατρό τους πριν συνεχίσουν τη θεραπεία εάν αναπτύξουν συμπτώματα νευροπάθειας όπως ο πόνος, το αίσθημα καύσου, η μυρμηγκίαση, η αιμωδία ή η αδυναμία. Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς για την παρουσία ή την επιδείνωση της νευροπάθειας πριν από κάθε θεραπεία. Η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερεί έως τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Η δόση

της καμπαζιταξέλης θα πρέπει να μειώνεται από 25 mg/m² σε 20 mg/m² σε περίπτωση εμφάνισης εμμένουσας περιφερικής νευροπάθειας βαθμού ≥ 2 (βλ παράγραφο 4.2).

Αναιμία

Αναιμία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν καμπαζιταξέλη (βλ. παράγραφο 4.8). Η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης πρέπει να ελέγχονται πριν από τη θεραπεία με καμπαζιταξέλη και οι ασθενείς εμφανίζουν σημεία ή συμπτώματα αναιμίας ή απώλειας αίματος. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης <10 g/dl και θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα, όπως ενδείκνυται κλινικώς.

Κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας

Νεφρικές διαταραχές έχουν αναφερθεί σε σχέση με σηψαιμία, σοβαρή αφυδάτωση οφειλόμενη σε διάρροια, έμετο και αποφρακτική ουροπάθεια. Έχει παρατηρηθεί νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση. Σε περίπτωση εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας, θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για την αναγνώριση της αιτίας και την εντατική θεραπεία των ασθενών.

Επαρκής ενυδάτωση θα πρέπει να διασφαλίζεται σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας με καμπαζιταξέλη. Ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να αναφέρει αμέσως οποιαδήποτε σημαντική μεταβολή στον καθημερινό όγκο των παραγόμενων ούρων. Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού θα πρέπει να μετρούνται κατά την έναρξη της θεραπείας, με κάθε αιματολογική εξέταση, καθώς και κάθε φορά που ο ασθενής θα αναφέρει μία μεταβολή στον όγκο των παραγόμενων ούρων. Η θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση οποιασδήποτε υποβάθμισης της νεφρικής λειτουργίας έως νεφρική ανεπάρκεια βαθμού ≥ 3 σύμφωνα με τα CTCAE 4.0.

Διαταραχές του αναπνευστικού

Διάμεση πνευμονία / πνευμονίτιδα και διάμεση πνευμονοπάθεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με μοιραία έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινούμενα πνευμονικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να γίνεται άμεση διερεύνηση και να τους χορηγείται η κατάλληλη αγωγή. Διακοπή της θεραπείας με καμπαζιταξέλη συνιστάται έως ότου η διάγνωση είναι διαθέσιμη. Πρόωρη χρήση των μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος από την επανέναρξη της θεραπείας με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά.

Κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών

Καρδιακές αρρυθμίες έχουν αναφερθεί, με συχνότερες την ταχυκαρδία και την κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι

Οι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) μπορεί να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με το Cabazitaxel Accord αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1,5 x ULN) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Η δόση θα πρέπει να ελατώνεται σε ασθενείς με ήπια (ολική χολερυθρίνη >1 έως $\leq 1,5$ x ULN ή AST >1,5 x ULN), ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αλληλεπιδράσεις

Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Εάν η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, η συχνή παρακολούθηση για τοξικότητα και η μείωση της δόσης της καμπαζιταξέλης θα πρέπει να εξεταστούν (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να ελαττωθούν οι συγκεντρώσεις της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Έκδοχα

Το ολοκληρωμένο προϊόν περιέχει 395 mg/ml άνυδρης αιθανόλης, συνεπώς κάθε φιαλίδιο 3 ml περιέχει 1,185 mg άνυδρης αιθανόλης, το οποίο είναι ισοδύναμο με 16,33 % κ.ό, η ποσότητα στη δόση αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με 30 ml μπύρας ή 12 ml κρασιού.

Μια δόση 60 mg αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, χορηγούμενη σε έναν ενήλικα βάρους 70 kg θα προκαλούσε έκθεση σε 17 mg/kg αιθανόλης, η οποία ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης αλκοόλης στο αίμα (BAC) κατά περίπου 2,8 mg/100 ml.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η καμπαζιταξέλη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω του CYP3A (80% έως 90%) (βλ. παράγραφο 5.2).

Αναστολείς του CYP3A

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση κετοκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, οδήγησε σε μείωση κατά 20% της κάθαρσης της καμπαζιταξέλης που αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 25% της AUC. Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, βορικοκοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μία αύξηση των συγκεντρώσεων της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιαστεί. (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Συγχορήγηση απρεπιτάντης, ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A, δεν είχε καμία επίδραση στην κάθαρση της καμπαζιταξέλης.

Επαγωγείς του CYP3A

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση ριφαμίνης (600 mg μία φορά ημερησίως), ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, οδήγησε σε αύξηση κατά 21% της κάθαρσης της καμπαζιταξέλης που αντιστοιχεί σε μείωση κατά 17% της AUC. Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμίνη, ριφαμυτοΐνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μία μείωση των συγκεντρώσεων της καμπαζιταξέλης στο πλάσμα μπορεί να παρουσιαστεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Επιπροσθέτως, οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν επίσης να λαμβάνουν το βότανο St. John's Wort.

OATP1B1

In vitro, η καμπαζιταξέλη έχει δείξει ότι αναστέλλει τις πρωτεΐνες μεταφορείς των Πολυπεπτιδίων Μεταφοράς Οργανικών Ανιόντων (Organic Anion Transport Polypeptides) OATP1B1. Ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης με υποστρώματα OATP1B1 (π.χ. στατίνες, βαλσαρτάνη, ρεπαγλινίδη) είναι πιθανός, κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης (1 ώρα) και μέχρι 20 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Συστήνεται ένα χρονικό διάστημα 12 ωρών πριν την έγχυση και τουλάχιστον 3 ωρών μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης πριν τη χορήγηση των υποστρωμάτων OATP1B1.

Εμβολιασμοί

Χορήγηση εμβολίων ζώντων ή ζώντων εξασθενημένων ιών σε ασθενείς που είναι ήδη ανοσοκατεσταλμένοι από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Εμβολιασμός με εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν καμπαζιταξέλη. Εμβόλια μη ζώντων ή απενεργοποιημένων ιών μπορούν να χορηγηθούν, ωστόσο η ανταπόκριση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της καμπαζιταξέλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3), καθώς

και ότι η καμπαζιταξέλη διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα (βλ. παράγραφο 5.3). Όπως ισχύει με όλα τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η καμπαζιταξέλη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη σε έγκυες γυναίκες που εκτίθενται σε αυτό.

Η καμπαζιταξέλη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της καμπαζιταξέλης και των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η καμπαζιταξέλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η καμπαζιταξέλη επηρέασε το αναπαραγωγικό σύστημα σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους χωρίς οποιαδήποτε λειτουργική επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη φαρμακολογική δράση των ταξανών, το γονοτοξικό τους δυναμικό και την επίδραση διάφορων ουσιών αυτής της κατηγορίας στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στην ανδρική γονιμότητα στον άνθρωπο.

Λόγω των δυνητικών επιδράσεων στους αρσενικούς γαμέτες και της δυνητικής έκθεσης μέσω του σπερματικού υγρού, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και συνιστάται να τη συνεχίζουν για έως και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης της καμπαζιταξέλης. Λόγω της δυνητικής έκθεσης μέσω του σπερματικού υγρού, οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη θα πρέπει να προλαμβάνουν την επαφή κάποιου άλλου ατόμου με τα υγρά της εκσπερμάτισής τους σε ολόκληρη τη διάρκεια της θεραπείας. Στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με καμπαζιταξέλη συνιστάται να ζητήσουν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η καμπαζιταξέλη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, καθώς μπορεί να προκαλέσει κόπωση και ζάλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της καμπαζιταξέλης σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αξιολογήθηκε σε 371 ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία με 25 mg/m² καμπαζιταξέλη μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III. Οι ασθενείς έλαβαν έναν διάμεσο αριθμό 6 κύκλων της καμπαζιταξέλης.

Οι πιο συχνά εμφανισθείσες (≥10%) ανεπιθύμητες αντιδράσεις όλων των βαθμών ήταν αναιμία (97,3%), λευκοπενία (95,7%), ουδετεροπενία (93,5%), θρομβοπενία (47,4%) και διάρροια (46,6%). Οι πιο συχνά εμφανισθείσες (≥5%) ανεπιθύμητες αντιδράσεις βαθμού ≥ 3 στην ομάδα της καμπαζιταξέλης ήταν η ουδετεροπενία (81,7%), λευκοπενία (68,2%), αναιμία (10,5%), εμπύρετη ουδετεροπενία (7,5%), διάρροια (6,2%).

Διακοπή της θεραπείας λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων συνέβη σε 68 ασθενείς (18,3%) που λάμβαναν καμπαζιταξέλη. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που οδήγησε σε διακοπή της χορήγησης της καμπαζιταξέλης ήταν η ουδετεροπενία.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται στον πίνακα 2 σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και τη συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η ένταση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμολογείται σύμφωνα με τα CTCAE 4.0 (βαθμού $\geq 3 = B \geq 3$). Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και αιματολογικές ανωμαλίες με την καμπαζιταξέλη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη στη μελέτη TROPIC (n=371)

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού ≥ 3 n (%)
		Πολύ συχνές	Συχνές	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σηπτική καταπληξία		4 (1,1)	4 (1,1)
	Σηψαιμία		4 (1,1)	4 (1,1)
	Κυτταρίτιδα		6 (1,6)	2 (0,5)
	Ουρολοίμωξη		27 (7,3)	4 (1,1)
	Γρίπη		11 (3)	0
	Κυστίτιδα		10 (2,7)	1 (0,3)
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		10 (2,7)	0
	Έρπης ζωστήρας		5 (1,3)	0
	Καντιντίαση		4 (1,1)	0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^a	347 (93,5)		303 (81,7)
	Αναιμία ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Λευκοπενία ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Θρομβοπενία ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Εμπύρετη ουδετεροπενία		28 (7,5)	28 (7,5)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία		5 (1,3)	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	59 (15,9)		3 (0,8)
	Αφυδάτωση		18 (4,9)	8 (2,2)
	Υπεργλυκαιμία		4 (1,1)	3 (0,8)
	Υποκαλιαιμία		4 (1,1)	2 (0,5)
Ψυχιατρικές	Άγχος		11 (3)	0

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού≥3 n (%)
διαταραχές	Συγχυτική κατάσταση		5 (1,3)	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία	41 (11,1)		0
	Περιφερική νευροπάθεια		30 (8,1)	2 (0,5)
	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια		20 (5,4)	1 (0,3)
	Ζάλη		30 (8,1)	0
	Κεφαλαλγία		28 (7,5)	0
	Παραισθησία		17 (4,6)	0
	Λήθαργος		5 (1,3)	1 (0,3)
	Υπαισθησία		5 (1,3)	0
	Ισχιαλγία		4 (1,1)	1 (0,3)
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα		5 (1,3)	0
	Δακρύρροια αυξημένη		5 (1,3)	0
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές		5 (1,3)	0
	Τιγγος		5 (1,3)	0
Καρδιακές διαταραχές*	Κολπική μαρμαρυγή		4 (1,1)	2 (0,5)
	Ταχυκαρδία		6 (1,6)	0
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση		20 (5,4)	2 (0,5)
	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση		8 (2,2)	7 (1,9)
	Υπέρταση		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ορθοστατική υπόταση		5 (1,3)	1 (0,3)
	Εξάψεις		5 (1,3)	0
	Ερυθρότητα		4 (1,1)	0
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	44 (11,9)		5 (1,3)
	Βήχας	40 (10,8)		0
	Στοματοφαρυγγικός πόνος		13 (3,5)	0
	Πνευμονία		9 (2,4)	6 (1,6)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	173 (46,6)		23 (6,2)
	Ναυτία	127 (34,2)		7 (1,9)
	Έμετος	84 (22,6)		7 (1,9)

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού≥3 n (%)
	Δυσκοιλιότητα	76 (20,5)		4 (1,1)
	Κοιλιακό άλγος	43 (11,6)		7 (1,9)
	Δυσπεψία		25 (6,7)	0
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας		20 (5,4)	0
	Αιμορροΐδες		14 (3,8)	0
	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση		12 (3,2)	0
	Αιμορραγία από το ορθό		8 (2,2)	2 (0,5)
	Ξηροστομία		8 (2,2)	1 (0,3)
	Διάταση της κοιλίας		5 (1,3)	1 (0,3)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	37 (10)		0
	Ξηροδερμία		9 (2,4)	0
	Ερύθημα		5 (1,3)	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	60 (16,2)		14 (3,8)
	Αρθραλγία	39 (10,5)		4 (1,1)
	Πόνος στα άκρα		30 (8,1)	6 (1,6)
	Μυϊκοί σπασμοί		27 (7,3)	0
	Μυαλγία		14 (3,8)	1 (0,3)
	Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα		11 (3)	1 (0,3)
	Πόνος στις πλευρές		7 (1,9)	3 (0,8)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		8 (2,2)	6 (1,6)
	Νεφρική ανεπάρκεια		7 (1,9)	6 (1,6)
	Δυσουρία		25 (6,7)	0
	Κωλικός νεφρού		5 (1,3)	1 (0,3)
	Αιματουρία	62 (16,7)		7 (1,9)
	Πολλακιουρία		13 (3,5)	1 (0,3)
	Υδρονέφρωση		9 (2,4)	3 (0,8)
	Κατακράτηση ούρων		9 (2,4)	3 (0,8)
	Ακράτεια ούρων		9 (2,4)	0
	Απόφραξη ουρητήρα		7 (1,9)	5 (1,3)

Κατηγορίες οργανικού συστήματος του MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Όλοι οι βαθμοί n (%)		Βαθμού≥3 n (%)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Άλγος πυέλου		7 (1,9)	1 (0,3)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	136 (36,7)		18 (4,9)
	Εξασθένηση	76 (20,5)		17 (4,6)
	Πυρεξία	45 (12,1)		4 (1,1)
	Περιφερικό οίδημα		34 (9,2)	2 (0,5)
	Φλεγμονή βλεννογόνου		22 (5,9)	1 (0,3)
	Πόνος		20 (5,4)	4 (1,1)
	Θωρακικό άλγος		9 (2,4)	2 (0,5)
	Οίδημα		7 (1,9)	1 (0,3)
	Ρίγη		6 (1,6)	0
	Αίσθημα κακουχίας		5 (1,3)	0
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο		32 (8,6)	0
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη		4 (1,1)	0
	Τρανσαμινάση αυξημένη		4 (1,1)	0

^a με βάση τις εργαστηριακές τιμές

* βλ. αναλυτική παράγραφο πιο κάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ουδετεροπενία και σχετιζόμενα κλινικά συμβάματα

Η επίπτωση της ουδετεροπενίας βαθμού ≥ 3 με βάση τα εργαστηριακά δεδομένα ήταν 81,7%. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων της κλινικής ουδετεροπενίας και της εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού ≥ 3 ήταν 21,3% και 7,5%, αντίστοιχα. Η ουδετεροπενία ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση που οδήγησε σε διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος (2,4%).

Οι ουδετεροπενικές επιπλοκές περιλάμβαναν τις ουδετεροπενικές λοιμώξεις (0,5%), την ουδετεροπενική σηψαιμία (0,8%) και τη σηπτική καταπληξία (1,1%), οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησαν σε θανατηφόρο έκβαση.

Η χρήση G-CSF έχει καταδειχθεί ότι περιορίζει την επίπτωση και τη σοβαρότητα της ουδετεροπενίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Καρδιακές διαταραχές και αρρυθμίες

Τα συμβάματα κάθε βαθμού που συγκαταλέγονταν στις καρδιακές διαταραχές ήταν πιο συχνά με την καμπαζιταξέλη, με την οποία 6 ασθενείς (1,6%) είχαν καρδιακές αρρυθμίες βαθμού ≥ 3 . Η επίπτωση της ταχυκαρδίας με την καμπαζιταξέλη ήταν 1,6%. Κανένα από τα περιστατικά δεν ήταν Βαθμού ≥ 3 .

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής ήταν 1,1% στην ομάδα της καμπαζιταξέλης. Τα συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας ήταν πιο συχνά με την καμπαζιταξέλη, με αναφορά αυτού του συμβάματος σε 2 ασθενείς (0,5%). Ένας ασθενής στην ομάδα της καμπαζιταξέλης πέθανε από καρδιακή ανεπάρκεια. Θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή αναφέρθηκε σε 1 ασθενή (0,3%) και καρδιακή ανακοπή αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς (0,5%). Κανένα από αυτά τα συμβάματα δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενο με την καμπαζιταξέλη από τον ερευνητή.

Αιματοουρία

Αιματοουρία όλων των βαθμών παρατηρήθηκε στο 20,8% στα 25 mg/m² στη μελέτη EFC11785 (βλ. παράγραφο 5.1). Σχεδόν στα δύο τρίτα των περιπτώσεων εντοπίστηκαν συγχυτικοί παράγοντες όπως εξέλιξη της νόσου, χρήση οργάνων, λοιμώξεις ή θεραπεία με αντιπηκτικά/ΜΣΑΦ/ασπιρίνη.

Άλλες εργαστηριακές παθολογικές τιμές

Η επίπτωση αναιμίας βαθμού ≥ 3 , αυξημένων AST, ALT και χολερυθρίνης με βάση παθολογικές εργαστηριακές τιμές ήταν 10,5%, 0,7%, 0,9% και 0,6%, αντίστοιχα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχουν παρατηρηθεί κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, γαστρίτιδα, ουδετεροπενική εντεροκολίτιδα. Έχουν επίσης αναφερθεί αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και διάρρηξη, ειλεός και εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπνευστικού

Περιπτώσεις διάμεσης πνευμονίας/πνευμονίτιδας και διάμεσης πνευμονοπάθειας, μερικές φορές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μετακτινική κυστίτιδα λόγω προηγηθείσας ακτινοθεραπείας στην ουροδόχο κύστη, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγικής κυστίτιδας, έχει αναφερθεί όχι συχνά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

βλ. παράγραφο 4.2

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Μεταξύ των 371 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καμπαζιταξέλη στη μελέτη του καρκίνου του προστάτη, 240 ασθενείς ήταν 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 70 ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ποσοστά κατά $\geq 5\%$ υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς ήταν κόπωση (40,4% έναντι 29,8%), κλινική ουδετεροπενία (24,2% έναντι 17,6%), εξασθένιση (23,8% έναντι 14,5%), πυρεξία (14,6% έναντι 7,6%), ζάλη (10,0% έναντι 4,6%), ουρολοίμωξη (9,6% έναντι 3,1%) και αφυδάτωση (6,7% έναντι 1,5%), αντίστοιχα.

Η επίπτωση των ακόλουθων ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμού ≥ 3 ήταν υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς: ουδετεροπενία με βάση εργαστηριακά παθολογικά αποτελέσματα (86,3% έναντι 73,3%), κλινική ουδετεροπενία (23,8% έναντι 16,8%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (8,3% έναντι 6,1%) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Από τους 595 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καμπαζιταξέλη στα 25 mg/m² στη μελέτη του καρκίνου του προστάτη EFC 11785, οι 420 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω σε ποσοστά κατά τουλάχιστον 5% υψηλότερα σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς ήταν διάρροια (42,9% έναντι 32,6%), κόπωση (30,2% έναντι 19,4%), εξασθένιση (22,4% έναντι 13,1%), δυσκοιλιότητα (20,2% έναντι 12,6%), κλινική ουδετεροπενία (12,9% έναντι 6,3%), εμπύρετη ουδετεροπενία (11,2% έναντι 4,6%) και δύσπνοια (9,5% έναντι 3,4%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο στην καμπαζιταξέλη. Οι αναμενόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας θα είχαν να κάνουν με επιδείνωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η καταστολή του μυελού των οστών και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε μία εξειδικευμένη μονάδα και να παρακολουθείται στενά. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με G-CSF το συντομότερο δυνατόν μετά τη διαπίστωση της υπερδοσολογίας. Θα πρέπει να λαμβάνονται και άλλα κατάλληλα συμπτωματικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD04

Μηχανισμός δράσης

Η καμπαζιταξέλη είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα παρεμβαίνοντας στο δίκτυο των μικροσωληνίσκων στα κύτταρα. Η καμπαζιταξέλη δεσμεύεται στην τουμπουλίνη και προάγει τη σύνθεση της τουμπουλίνης σε μικροσωληνίσκους, ενώ παράλληλα αναστέλλει την αποικοδόμησή τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων, η οποία προκαλεί την αναστολή των κυτταρικών λειτουργιών της μίτωσης και της μεσόφασης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η καμπαζιταξέλη επέδειξε ένα ευρύ φάσμα αντικαρκινικής δραστηριότητας έναντι προχωρημένων ανθρώπινων καρκίνων που είχαν μεταμοσχευθεί σε ποντίκια. Η καμπαζιταξέλη είναι δραστική σε όγκους ευαίσθητους στην ντοσεταξέλη. Επιπροσθέτως, η καμπαζιταξέλη επέδειξε δραστηριότητα σε μοντέλα όγκων χωρίς ευαισθησία στη χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ντοσεταξέλης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της καμπαζιταξέλης σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αξιολογήθηκαν σε μία τυχαίοποιημένη, ανοικτή, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (μελέτη EFC6193) σε ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με ένα σχήμα που περιείχε ντοσεταξέλη.

Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης. Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλαμβάνονταν η Επιβίωση Ελεύθερη Εξέλιξης της Νόσου [PFS (ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαίοποίηση έως την εξέλιξη του όγκου, την αύξηση των επιπέδων του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA), την εξέλιξη του πόνου ή τον θάνατο κάθε αιτιολογίας, όποιο συνέβη πρώτο)], το Ποσοστό Ανταπόκρισης του Όγκου με βάση τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST), η Αύξηση των Επιπέδων του PSA (ορίζεται ως αύξηση κατά $\geq 25\%$ ή $> 50\%$ σε μη ανταποκριθέντες ή ανταποκριθέντες ως προς το PSA, αντίστοιχα), η ανταπόκριση ως προς το PSA (μειώσεις στα επίπεδα PSA ορού κατά τουλάχιστον 50%), η εξέλιξη του πόνου [αξιολογούμενη με τη χρήση της κλίμακας Παρούσας Έντασης Άλγους (PPI) από το ερωτηματολόγιο των McGill-Melzack και μίας Βαθμολογίας Χρήσης Αναλγητικών (AS)] και η ανταπόκριση του πόνου (ορίζεται ως μείωση μεγαλύτερη των 2 βαθμών από τη διάμεση PPI

αναφοράς χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της AS ή μείωση κατά $\geq 50\%$ στη χρήση αναλγητικών από τη μέση AS αναφοράς χωρίς ταυτόχρονη αύξηση του πόνου).

Συνολικά 755 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε καμπαζιταξέλη 25 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για ένα μέγιστο διάστημα 10 κύκλων με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 10 mg ημερησίως από του στόματος (n=378) είτε μιτοξαντρόνη 12 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για ένα μέγιστο διάστημα 10 κύκλων με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 10 mg ημερησίως από του στόματος (n=377).

Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη είτε μετρήσιμο μέσω των κριτηρίων RECIST είτε μη μετρήσιμο με αυξανόμενα επίπεδα PSA ή εμφάνιση νέων βλαβών, και με λειτουργική ικανότητα 0 έως 2 με βάση τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών (ECOG) των ΗΠΑ. Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν επίπεδα ουδετεροφίλων $>1.500/\text{mm}^3$, αιμοπεταλίων $>100.000/\text{mm}^3$, αιμοσφαιρίνης $>10 \text{ g/dl}$, κρεατινίνης $<1,5 \times \text{ULN}$, ολικής χολερυθρίνης $<1 \times \text{ULN}$, AST και ALT $<1,5 \times \text{ULN}$.

Ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 6 μηνών ή ασθενείς με μη ελεγχόμενη καρδιακή αρρυθμία, στηθάγχη ή/και υπέρταση δεν εντάχθηκαν στη μελέτη.

Τα δημογραφικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της φυλής και της λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG (0 έως 2), ήταν ισορροπημένα μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Στην ομάδα της καμπαζιταξέλης, η μέση ηλικία ήταν τα 68 έτη, εύρος (46-92) και η φυλετική κατανομή ήταν 83,9% Καυκάσιοι, 6,9% Ασιάτες/Ανατολίτες, 5,3% Μαύροι και 4% Άλλες φυλές.

Ο διάμεσος αριθμός κύκλων ήταν 6 στην ομάδα της καμπαζιταξέλης και 4 στην ομάδα της μιτοξαντρόνης. Ο αριθμός των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία της μελέτης (10 κύκλοι) ήταν αντίστοιχα 29,4% και 13,5% στην ομάδα της καμπαζιταξέλης και στην ομάδα του συγκριτικού παράγοντα.

Η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με την καμπαζιταξέλη σε σύγκριση με τη μιτοξαντρόνη (15,1 μήνες έναντι 12,7 μηνών, αντίστοιχα), με μία μείωση κατά 30% ως προς τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη μιτοξαντρόνη (βλ. πίνακα 3 και εικόνα 1).

Μία υποκατηγορία 59 ασθενών έλαβαν προηγουμένως αθροιστική δόση ντοσεταξέλης $<225 \text{ mg/m}^2$ (29 ασθενείς στο σκέλος του Cabazitaxel, 30 ασθενείς στο σκέλος της καμπαζιταξέλης). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση σε αυτή την ομάδα ασθενών (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)).

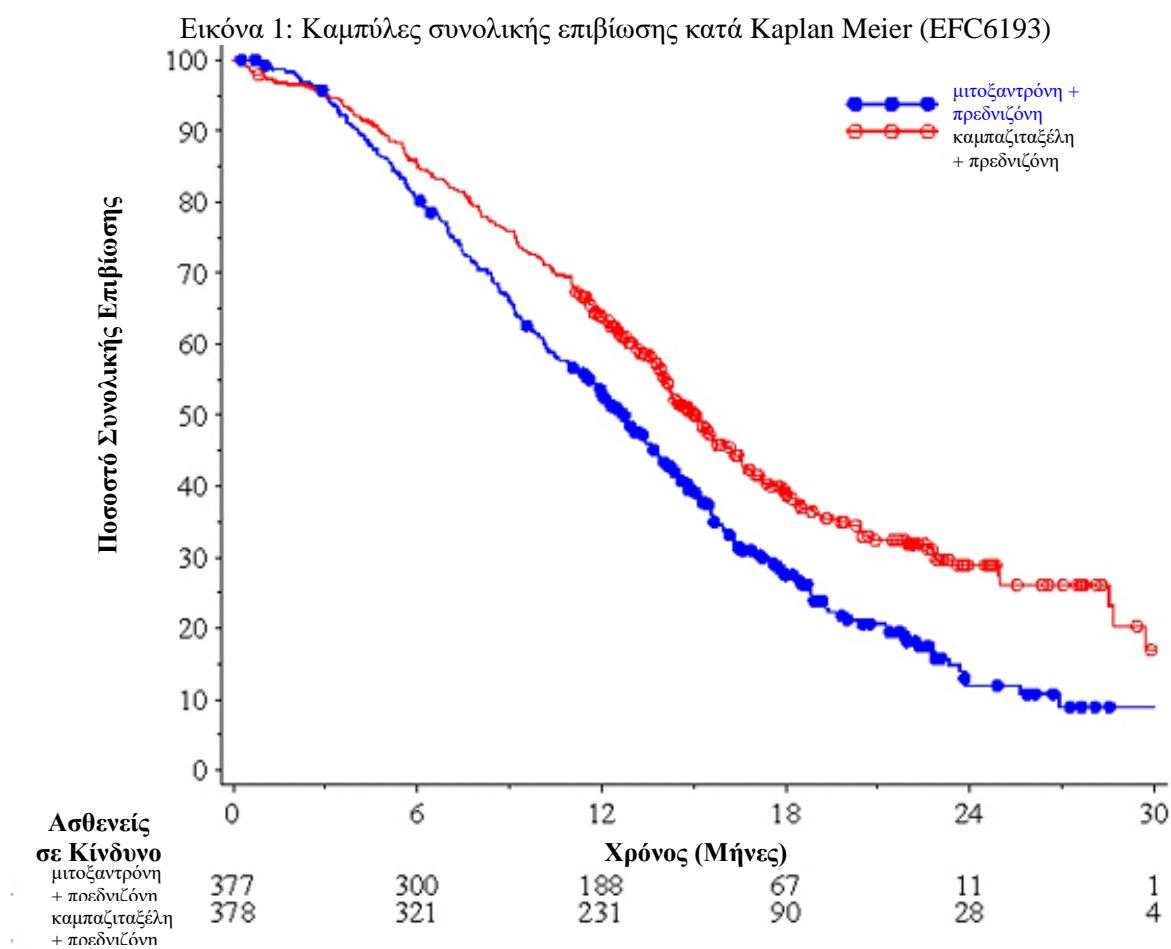
Πίνακας 3 – Αποτελεσματικότητα της καμπαζιταξέλης στη μελέτη EFC6193 για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη

Καμπαζιταξέλη + πρεδνιζόνη n=378	μιτοξαντρόνη + πρεδνιζόνη n=377
-------------------------------------	------------------------------------

Συνολική επιβίωση

Αριθμός ασθενών που κατέληξαν (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Αναλογία Κινδύνου (HR) ¹ (95% CI)	0,70 (0,59-0,83)	
τιμή p (p-value)	<0,0001	

¹ Εκτίμηση του HR με τη χρήση του μοντέλου Cox, αναλογία κινδύνου κάτω του 1 ευνοεί την καμπαζιταξέλη



Υπήρξε μία βελτίωση στην PFS στο σκέλος της καμπαζιταξέλης σε σύγκριση με το σκέλος της μιτοξαντρόνης, 2,8 (2,4-3,0) μήνες έναντι 1,4 (1,4-1,7) μηνών, αντίστοιχα, HR (95% CI): 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.

Υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου 14,4% (95% CI: 9,6-19,3) στους ασθενείς στο σκέλος της καμπαζιταξέλης σε σύγκριση με 4,4% (95% CI: 1,6-7,2) για τους ασθενείς στο σκέλος της μιτοξαντρόνης, p=0,0005.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία σε σχέση με το PSA ήταν θετικά στο σκέλος της καμπαζιταξέλης. Υπήρξε μία διάμεση αύξηση του PSA 6,4 μηνών (95% CI: 5,1-7,3) για τους ασθενείς στο σκέλος της καμπαζιταξέλης, σε σύγκριση με 3,1 μήνες (95% CI: 2,2-4,4) στο σκέλος της μιτοξαντρόνης, HR

0,75 μήνες (95%CI: 0,63-0,90), $p=0,0010$. Η ανταπόκριση του PSA ήταν 39,2% στους ασθενείς στο σκέλος της καμπαζιταξέλης (95%CI: 33,9-44,5) έναντι 17,8% των ασθενών που λάμβαναν μιτοξαντρόνη (95%CI: 13,7-22,0), $p=0,0002$.

Δεν υπήρξε οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών ως προς την εξέλιξη του πόνου και την ανταπόκριση του πόνου.

Σε μία πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής σήμανσης, φάσης III μελέτη μη κατωτερότητας (μελέτη EFC11785), 1.200 ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με σχήμα που περιείχε δοσεταξέλη, τυχαιοποιήθηκαν σε καμπαζιταξέλη είτε στη δόση των 25 mg/m² (n=602) ή των 20 mg/m² (n=598). Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Η μελέτη πέτυχε τον κύριο στόχο της που ήταν να καταδείξει τη μη κατωτερότητα της καμπαζιταξέλης στα 20 mg/m² σε σύγκριση με τα 25 mg/m² (βλ. πίνακα 4). Ένα στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ($p<0,001$) ασθενών εμφάνισαν ανταπόκριση του PSA στην ομάδα των 25 mg/m² (42,9%) σε σύγκριση με την ομάδα των 20 mg/m² (29,5%). Παρατηρήθηκε ένας στατιστικά σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος εξέλιξης του PSA σε ασθενείς με τη δόση των 20 mg/m² σε σύγκριση με τη δόση των 25 mg/m² (HR 1,195, 95%CI: 1,025 έως 1,393). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στα άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (PFS, ανταπόκριση του όγκου και του άλγους, εξέλιξη του όγκου και του άλγους και τέσσερις υποκατηγορίες της FACT-P).

Πίνακας 4 Συνολική επιβίωση στη μελέτη EFC11785 στο σκέλος της καμπαζιταξέλης στη δόση των 25 mg/m² έναντι του σκέλους της καμπαζιταξέλης στη δόση των 20 mg/m² (Ανάλυση του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας) – Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Διάμεση επιβίωση (95% CI) (μήνες)	13,4 (12,19 έως 14,88)	14,5 (13,47 έως 15,28)
Αναλογία κινδύνου ^a		
έναντι CBZ25+PRED	1,024	-
1-sided 98,89% UCI	1,184	-
1-sided 95% LCI	0,922	-

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

PRED=Πρεδνιζόνη/Πρεδνιζολόνη

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, LCI=κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης, UCI=άνωτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης

a. Η αναλογία κινδύνου εκτιμάται με χρήση τη χρήση μοντέλου παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox. Αναλογία κινδύνου < 1 υποδηλώνει χαμηλότερο κίνδυνο για την καμπαζιταξέλη στα 20 mg/m² σε σύγκριση με τα 25 mg/m².

Το προφίλ ασφάλειας της καμπαζιταξέλης 25 mg/m² που παρατηρήθηκε στη μελέτη EFC11785 ήταν ποιοτικά και ποσοτικά παρόμοιο με το προφίλ που παρατηρήθηκε στη μελέτη EFC6193. Η μελέτη EFC11785 κατέδειξε καλύτερο προφίλ ασφάλειας για την καμπαζιταξέλη στη δόση των 20 mg/m².

Πίνακας 5 Σύνοψη των δεδομένων ασφάλειας για το σκέλος της καμπαζιταξέλης 25 mg/m² σε σύγκριση με το σκέλος της καμπαζιταξέλης 20 mg/m² στη μελέτη EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Διάμεσος αριθμός κύκλων/ διάμεση διάρκεια της θεραπείας	6/ 18 εβδομάδες	7/ 21 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών με μείωση της δόσης, n (%)	Από 20 σε 15 mg/m ² : 58 (10,0%) Από 15 σε 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	Από 25 σε 20 mg/m ² : 128 (21,5%) Από 20 σε 15 mg/m ² : 19 (3,2%) Από 15 σε 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών^a (%)		
Διάρροια	30,7	39,8
Ναυτία	24,5	32,1
Κόπωση	24,7	27,1
Αιματουρία	14,1	20,8
Εξασθένιση	15,3	19,7
Μειωμένη όρεξη	13,1	18,5
Έμετος	14,5	18,2
Δυσκοιλιότητα	17,6	18,0
Οσφυαλγία	11,0	13,9
Κλινική ουδετεροπενία	3,1	10,9
Ουρολοίμωξη	6,9	10,8
Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	6,6	10,6
Δυσγευσία	7,1	10,6
Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού≥3 (%)^b		
Κλινική ουδετεροπενία	2,4	9,6
Εμπύρετη ουδετεροπενία	2,1	9,2
Αιματολογικές διαταραχές^c (%)		

Ουδετεροπενία βαθμού ≥ 3	41,8	73,3
Αναιμία βαθμού ≥ 3	9,9	13,7
Θρομβοπενία βαθμού ≥ 3	2,6	4,2

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

PRED=Πρεδνιζόνη/Πρεδνιζολόνη

a. Ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών με επίπτωση >10%

b. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 με επίπτωση >5%

c. Βάσει εργαστηριακών τιμών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την καμπαζιταξέλη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ένδειξη του καρκίνου του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η καμπαζιταξέλη αξιολογήθηκε σε μία ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη φάσης 1/2 που διεξήχθη σε συνολικά 39 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας μεταξύ 4 έως 18 ετών για το μέρος φάσης 1 της μελέτης, και μεταξύ 3-16 ετών για το μέρος φάσης 2 της μελέτης). Το μέρος φάσης 2 δεν επέδειξε αποτελεσματικότητα της καμπαζιταξέλης ως μονοθεραπεία σε παιδιατρικό πληθυσμό με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο ενδογενές γλοϊώμα γέφυρας (DIPG) και υψηλού βαθμού γλοϊώμα (HGG) που έλαβαν αγωγή 30 mg/m².

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού διεξήχθη σε 170 ασθενείς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους (n=69), μεταστατικό καρκίνο του μαστού (n=34) και μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (n=67). Αυτοί οι ασθενείς λάμβαναν καμπαζιταξέλη σε δόσεις από 10 έως 30 mg/m² κάθε εβδομάδα ή κάθε 3 εβδομάδες.

Απορρόφηση

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση καμπαζιταξέλης, διάρκειας 1 ώρας, σε δόση 25 mg/m² σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (n=67), η C_{max} ήταν 226 ng/ml (Συντελεστής Διακύμανσης (CV): 107%) και επιτεύχθηκε κατά την ολοκλήρωση της 1 ώρας της έγχυσης (T_{max}). Η μέση AUC ήταν 991 ng.h/ml (CV: 34%).

Δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε μείζονα απόκλιση ως προς την αναλογικότητα της δόσης από τα 10 έως τα 30 mg/m² σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους (n=126).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής (V_{ss}) ήταν 4870 l (2640 l/m² για έναν ασθενή με διάμεση BSA 1,84 m²) σε σταθερή κατάσταση.

In vitro, η σύνδεση της καμπαζιταξέλης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού ήταν 89% - 92% και δεν παρουσίασε κορεσμό έως και τα 50.000 ng/ml, που καλύπτει τη μέγιστη συγκέντρωση που έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Η καμπαζιταξέλη συνδέεται κατά κύριο λόγο με τη λευκοματίνη του ανθρώπινου ορού (82,0%) και τις λιποπρωτεΐνες (87,9% για την HDL, 69,8% για την LDL και 55,8% για τη VLDL). Οι *in vitro* αναλογίες συγκέντρωσης αίματος προς πλάσμα στο ανθρώπινο αίμα κυμαίνονταν από 0,90 έως 0,99, υποδεικνύοντας ότι η καμπαζιταξέλη ήταν ισοκατανεμημένη μεταξύ του αίματος και του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η καμπαζιταξέλη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ (>95%), κατά κύριο λόγο από το ισοένζυμο CYP3A (80% έως 90%). Η καμπαζιταξέλη είναι το κύριο κυκλοφορούν σύμπλοκο στο ανθρώπινο πλάσμα. Επτά μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα (συμπεριλαμβανομένων 3 δραστικών

μεταβολιτών που προέρχονται από Ο-απομεθυλώσεις), με τον κύριο μεταβολίτη να αναλογεί στο 5% της έκθεσης της καμπαζιταξέλης. Περίπου 20 μεταβολίτες της καμπαζιταξέλης απεκκρίνονται στα ανθρώπινα ούρα και τα κόπρανα.

Με βάση μελέτες *in vitro*, υπάρχει πιθανός κίνδυνος αναστολής από την καμπαζιταξέλη σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις έναντι φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν κυρίως υποστρώματα του CYP3A. Ωστόσο, μία κλινική μελέτη έδειξε ότι η καμπαζιταξέλη (25 mg/m² χορηγούμενη ως εφάπαξ έγχυση μίας ώρας) δεν τροποποίησε τα επίπεδα μιδαζολάμης στο πλάσμα, ενός επισημασμένου υποστρώματος του CYP3A. Επομένως, σε θεραπευτικές δόσεις, η συγχορήγηση των υποστρωμάτων CYP3A με καμπαζιταξέλη σε ασθενείς δεν αναμένεται να έχει οποιαδήποτε κλινική επίπτωση. Δεν υπάρχει δυνητικός κίνδυνος αναστολής των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα άλλων ενζύμων CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 και 2D6) ούτε δυνητικός κίνδυνος επαγωγής από την καμπαζιταξέλη φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP1A, του CYP2C9 και του CYP3A. Η καμπαζιταξέλη δεν προκάλεσε αναστολή *in vitro* της μείζονος οδού βιομετασχηματισμού της βαρφαρίνης σε 7-υδροξυβαρφαρίνη, η οποία μεσολαβείται από το CYP2C9. Συνεπώς, δεν αναμένεται *in vivo* καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της καμπαζιταξέλης με τη βαρφαρίνη.

Η καμπαζιταξέλη *in vitro* δεν προκάλεσε αναστολή των Πρωτεϊνών Πολυφαρμακευτικής Αντοχής (MRP): MRP1 και MRP2 ή του Μεταφορέα Οργανικού Κατιόντος (Organic Cation Transporter, OCT1). Η καμπαζιταξέλη προκάλεσε αναστολή της μεταφοράς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (διγοξίνη, βινβλαστίνη), των Πρωτεϊνών Αντοχής στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP) (μεθοτρεξάτη) και του Πολυπεπτιδίου Μεταφοράς Οργανικού Ανιόντος (Organic Anion Transporting Polypeptide) OATP1B3 (CCK8) σε συγκεντρώσεις τουλάχιστον 15 φορές υψηλότερες εκείνων που παρατηρούνται σε κλινικό πλαίσιο ενώ ανέστειλε τη μεταφορά του OATP1B1 (estradiol-17β-glucuronide) σε συγκεντρώσεις μόνο 5 φορές υψηλότερες εκείνων που παρατηρούνται σε κλινικό πλαίσιο. Συνεπώς, ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης με τα υποστρώματα των MRP, OCT1, P-gp, BCRP και OATP1B3 δεν είναι πιθανός *in vivo* σε δόση 25 mg/m². Ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης με τον μεταφορέα OATP1B1 είναι πιθανός, κυρίως κατά τη διάρκεια της έγχυσης (1 ώρα) και μέχρι 20 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Απέκκριση

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας [¹⁴C]-καμπαζιταξέλης 25 mg/m² σε ασθενείς, περίπου 80% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίθηκε εντός 2 εβδομάδων. Η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο στα κόπρανα με τη μορφή πολυάριθμων μεταβολιτών (76% της δόσης), ενώ η νεφρική απέκκριση της καμπαζιταξέλης και των μεταβολιτών αναλογεί σε λιγότερο από το 4% της δόσης (2,3% ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν στα ούρα).

Η καμπαζιταξέλη έχει υψηλή κάθαρση στο πλάσμα 48,5 l/h (26,4 l/h/m² για έναν ασθενή με διάμεσο BSA 1,84 m²) και μεγάλο χρόνο τελικής ημίσειας ζωής 95 ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 70 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (57 ασθενείς από 65 έως 75 ετών και 13 ασθενείς άνω των 75 ετών), δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της καμπαζιταξέλης.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καμπαζιταξέλης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο μέσω του ηπατικού μεταβολισμού.

Μια ειδική μελέτη σε 43 ασθενείς με καρκίνο με ηπατική δυσλειτουργία δεν έδειξαν επίδραση της ήπιας (ολική χολερυθρίνη >1 έως ≤1,5 x ULN ή AST >1,5 x ULN) ή μέτριας (ολική χολερυθρίνη >1,5 έως ≤3,0 x ULN) ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της

καμπαζιταξέλης. Η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) της καμπαζιταξέλης ήταν 20 και 15 mg/m², αντίστοιχα.

Σε 3 ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >3 ULN), παρατηρήθηκε μια μείωση κατά 39% στην κάθαρση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, υποδεικνύοντας κάποια επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της καμπαζιταξέλης. Η MTD της καμπαζιταξέλης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν καθορίστηκε.

Με βάση τα δεδομένα για την ασφάλεια και την ανοχή, η δόση της καμπαζιταξέλης θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4). Το Cabazitaxel Accord αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η καμπαζιταξέλη απεκκρίνεται ελάχιστα μέσω των νεφρών (2,3% της δόσης). Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού η οποία διεξήχθη σε 170 ασθενείς που συμπεριλάμβανε 14 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης στο εύρος από 30 έως 50 ml/min) και 59 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης στο εύρος από 50 έως 80 ml/min) κατέδειξε ότι η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε ουσιαστικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της καμπαζιταξέλης. Αυτό επιβεβαιώθηκε από μια ειδική συγκριτική φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (8 ασθενείς), μέτρια (8 ασθενείς) και σοβαρή (9 ασθενείς) νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι έλαβαν αρκετούς κύκλους της καμπαζιταξέλης σε εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση έως και 25 mg/m².

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες αλλά έχουν παρατηρηθεί σε σκύλους μετά από εφάπαξ δόση, 5ήμερη και εβδομαδιαία χορήγηση σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με πιθανή σχέση με την κλινική χρήση ήταν η αρτηριακή/περιαρτηριακή νέκρωση του ήπατος, η υπερπλασία του χοληφόρου πόρου ή/και η ηπατοκυτταρική νέκρωση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες αλλά έχουν παρατηρηθεί σε αρουραίους κατά τη διάρκεια μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και με πιθανή σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι οφθαλμικές διαταραχές που χαρακτηρίζονταν από οίδημα/εκφύλιση των ινών του υποκαμικού μέρους του φακού. Αυτές οι επιδράσεις ήταν μερικώς αναστρέψιμες μετά από 8 εβδομάδες.

Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με την καμπαζιταξέλη.

Η καμπαζιταξέλη δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης (Ames). Δεν παρουσίασε κλαστογόνο επίδραση σε μία δοκιμασία *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα (δεν προκάλεσε δομική χρωμοσωμική παρέκκλιση αλλά προκάλεσε αύξηση του αριθμού πολυπλοειδών κυττάρων) και προκάλεσε αύξηση των μικροπυρήνων στην *in vivo* δοκιμασία σε αρουραίους. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα ως προς τη γονοτοξικότητα είναι εγγενή της φαρμακολογικής δράσης του συμπλόκου (αναστολή του αποπολυμερισμού της τουμπουλίνης) και έχουν παρατηρηθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που εμφανίζουν την ίδια φαρμακολογική δράση.

Η καμπαζιταξέλη δεν επηρέασε τη συμπεριφορά ζευγαρώματος ή τη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων που λάμβαναν θεραπεία. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν εκφύλιση της σπερματοδόχου κύστης και ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων σε αρουραίους, ενώ εκφύλιση των όρχεων (ελάχιστη νέκρωση επιθηλιακών μονοκυττάρων στην επιδιδυμίδα) παρατηρήθηκε σε σκύλους. Οι εκθέσεις των ζώων ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που λάμβαναν κλινικά σχετικές δόσεις της καμπαζιταξέλης.

Η καμπαζιταξέλη προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε θηλυκούς αρουραίους που λάμβαναν ενδοφλέβια θεραπεία άπαξ ημερησίως από τις ημέρες κυοφορίας 6 έως και 17, η οποία συνδέθηκε με

μητρική τοξικότητα και συνίστατο σε θανάτους εμβρύων και μειωμένο μέσο σωματικό βάρος εμβρύων που σχετίστηκε με καθυστέρηση της σκελετικής οστεοποίησης. Οι εκθέσεις των ζώων ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που λάμβαναν κλινικά σχετικές δόσεις της καμπαζιταξέλης. Η καμπαζιταξέλη διαπέρασε τον φραγμό του πλακούντα σε αρουραίους.

Σε αρουραίους, η καμπαζιταξέλη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε ποσότητα έως και 1,5% της χορηγηθείσας δόσης σε διάστημα 24 ωρών.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησης του περιβαλλοντικού κινδύνου έδειξαν ότι η χρήση της καμπαζιταξέλης δεν θα προκαλέσει σημαντικό κίνδυνο στο υδάτινο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6 για την απόρριψη του μη χρησιμοποιημένου προϊόντος).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 80
Κιτρικό οξύ
Άνυδρη αιθανόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκκοι έγχυσης από PVC ή σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη για την παρασκευή και τη χορήγηση του διαλύματος προς έγχυση.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση τους αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την τελική αραιώση στον σάκο/στη φιάλη έγχυσης

Χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15 °C – 30 °C) συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας, καθώς και για 48 ώρες σε συνθήκες ψύξης συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας. Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση του αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί συνθήκες φύλαξης με ειδική θερμοκρασία. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6. 5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

3 ml πυκνού διαλύματος σε ένα διαυγές σωληνοειδές γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) 6 ml που κλείνει με γκρι ελαστικό πώμα 20 mm από σιλικόνη (τύπου I) με μεμβράνη από teflon στην επιφάνεια πωματισμού και σφραγίζεται με αλουμινένιο κάλυμμα με μοβ πλαστικό καπάκι για εύκολο άνοιγμα.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο μίας χρήσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η καμπαζιταξέλη θα πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν θα πρέπει να χειρίζεται το προϊόν. Όπως και με οποιονδήποτε άλλον αντινεοπλασματικό παράγοντα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή των διαλυμάτων της καμπαζιταξέλης, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη χρήση συσκευών περιορισμού, εξοπλισμού προσωπικής προστασίας (π.χ. γάντια) και διαδικασιών παρασκευής. Εάν η καμπαζιταξέλη, σε οποιοδήποτε βήμα του χειρισμού του, έλθει σε επαφή με το δέρμα, θα πρέπει να πλύνετε αμέσως και επιμελώς την περιοχή επαφής με σαπούνι και νερό. Εάν έλθει σε επαφή με βλεννογόνους, θα πρέπει να πλύνετε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Παρασκευή για ενδοφλέβια χορήγηση.

ΜΗ χρησιμοποιείτε μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα καμπαζιταξέλης με διαφορετική συγκέντρωση καμπαζιταξέλης. Το Cabazitaxel Accord περιέχει 20 mg/ml καμπαζιταξέλης (χορηγήσιμος όγκος 3 ml).

Το κάθε φιαλίδιο είναι για μία μόνο χρήση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Να απορρίπτετε τυχόν διάλυμα που δεν χρησιμοποιείται.

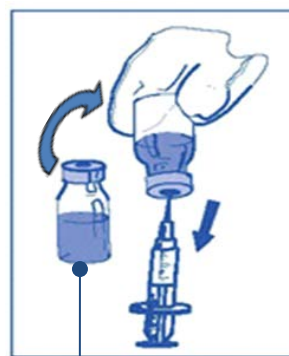
Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα διαλύματα Cabazitaxel Accord για τη χορήγηση της συνταγογραφηθείσας δόσης.

Η διαδικασία αραίωσης θα πρέπει να διεξάγεται σε άσηπτες συνθήκες για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση.

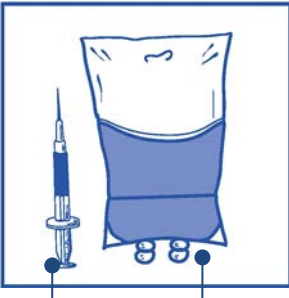
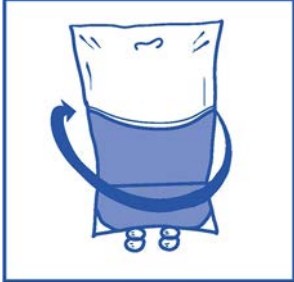

Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Βήμα 1

Αναρροφήστε υπό άσηπτες συνθήκες τον απαιτούμενο όγκο Cabazitaxel Accord (ο οποίος περιέχει 20 mg/ml καμπαζιταξέλης) με μια βαθμονομημένη σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα. Για παράδειγμα, μία δόση καμπαζιταξέλης 2,25 mg θα απαιτούσε 2,25 ml Cabazitaxel Accord.



Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml

<p>Βήμα 2 Εγχύστε σε στείρο σάκο χωρίς PVC που να περιέχει είτε διάλυμα γλυκόζης 5% είτε διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,10 mg/ml και 0,26 mg/ml.</p>	 <div data-bbox="783 488 1075 656" style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> Απαιτούμενη ποσότητα πυκνού σκευάσματος </div> <div data-bbox="1086 472 1385 663" style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> Διάλυμα γλυκόζης 5% ή διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) </div>
<p>Βήμα 3 Απομακρύνετε τη σύριγγα και αναμίξτε το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης, ανακινώντας απαλά με το χέρι σας με μια παλινδρομική κίνηση. Το διάλυμα προς έγχυση είναι διαυγές, άχρωμο διάλυμα.</p>	
<p>Βήμα 4 Όπως με όλα τα παρεντερικώς χορηγούμενα προϊόντα, το διάλυμα προς έγχυση που προκύπτει θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Καθώς το διάλυμα προς έγχυση είναι υπέρκορο, μπορεί να κρυσταλλοποιηθεί με την πάροδο του χρόνου. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται και θα πρέπει να απορρίπτεται.</p>	

Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση μπορεί να είναι μεγαλύτερος κάτω από τις συγκεκριμένες συνθήκες που αναφέρονται στην παράγραφο 6.3.

Συνιστάται η χρήση ενός φίλτρου φλεβικής γραμμής με ονομαστικό μέγεθος πόρων 0,22 μικρόμετρα (αναφέρεται και ως 0,2 μικρόμετρα) κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

Μη χρησιμοποιείτε περιέκτες έγχυσης από PVC ή σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη για την παρασκευή και τη χορήγηση της καμπαζιταξέλης.

Η καμπαζιταξέλη δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν εκτός των αναφερόμενων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelona, 08039, Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1448/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
<http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
Harrow, HA1 4HF
Ηνωμένο Βασίλειο

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Ισπανία

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Μάλτα

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

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
καμπαζιταξέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 20 mg καμπαζιταξέλης.
Κάθε φιαλίδιο με 3 ml περιέχει 60 mg καμπαζιταξέλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει πολυσορβικό 80
Κιτρικό οξύ.
Αιθανόλη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
60 mg/3 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση

Για ενδοφλέβια χρήση (έγχυση) μετά την αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου διαλύματος.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
Barcelona, 08039, Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1448/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
ενδοφλέβιας χορήγησης

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 mg/3 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση καμπαζιταξέλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Cabazitaxel Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Cabazitaxel Accord
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cabazitaxel Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Cabazitaxel Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cabazitaxel Accord και ποια είναι η χρήση του

Η ονομασία του φαρμάκου είναι Cabazitaxel Accord. Η κοινόχρηστη ονομασία του είναι καμπαζιταξέλη. Ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «ταξάνες» και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου.

Το Cabazitaxel Accord χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση σε ενήλικες του καρκίνου του προστάτη που έχει παρουσιάσει εξέλιξη μετά τη λήψη άλλης χημειοθεραπείας. Δρα σταματώντας την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Στο πλαίσιο της θεραπείας σας, θα παίρνετε επίσης κάποιο κορτικοστεροειδές φάρμακο (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη) από το στόμα σε καθημερινή βάση. Ρωτήστε τον γιατρό σας για πληροφορίες σχετικά με αυτό το άλλο φάρμακο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Cabazitaxel Accord

Μην χρησιμοποιήσετε το Cabazitaxel Accord εάν

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην καμπαζιταξέλη, σε άλλες ταξάνες ή στο πολυσορβικό 80 ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι υπερβολικά χαμηλός (αριθμός ουδετεροφίλων μικρότερος ή ίσος των 1.500/mm³),
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία,
- σε περίπτωση που εμβολιαστήκατε πρόσφατα ή έχετε προγραμματίσει να εμβολιαστείτε κατά του κίτρινου πυρετού.

Εάν οτιδήποτε από τα πιο πάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Cabazitaxel Accord. Εάν έχετε αμφιβολίες, μιλήστε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Cabazitaxel Accord.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από κάθε θεραπεία με το Cabazitaxel Accord, θα υποβάλλεστε σε αιματολογικές εξετάσεις για να διαπιστωθεί ότι έχετε αρκετά αιμοσφαίρια και επαρκή ηπατική και νεφρική λειτουργία για να λάβετε το Cabazitaxel Accord.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν:

- έχετε πυρετό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cabazitaxel Accord, είναι πιο πιθανό να μειωθεί ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το αίμα σας και τη γενική κατάστασή σας για την εμφάνιση σημείων λοίμωξης. Μπορεί να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα για τη διατήρηση του αριθμού των αιμοσφαιρίων σας. Άτομα με χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων μπορούν να αναπτύξουν απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Το πιο πρώιμο σημείο λοίμωξης μπορεί να είναι ο πυρετός, οπότε εάν εμφανίσετε πυρετό θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.
- είχατε ποτέ στο παρελθόν οποιαδήποτε αλλεργία. Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cabazitaxel Accord.
- έχετε σοβαρής μορφής ή μεγάλης διάρκειας διάρροια, αισθάνεστε ναυτία ή κάνετε εμέτους. Οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή αφυδάτωση. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας δώσει θεραπεία.
- αισθάνεστε μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου ή μειωμένη αισθητικότητα στα χέρια ή τα πόδια σας.
- έχετε προβλήματα αιμορραγίας από το έντερο ή έχει αλλάξει το χρώμα των κοπράνων σας ή έχετε πόνο στο στομάχι. Εάν η αιμορραγία ή ο πόνος είναι σοβαρά, ο γιατρός σας θα σταματήσει τη θεραπεία με το Cabazitaxel Accord. Αυτό οφείλεται στο ότι το Cabazitaxel Accord μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή ανάπτυξης οπών στο εντερικό τοίχωμα.
- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας.
- προκύπτουν ηπατικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- εμφανίσετε οποιαδήποτε σημαντική αύξηση ή μείωση του καθημερινού όγκου παραγόμενων ούρων.
- έχετε αίμα στα ούρα σας.

Εάν οτιδήποτε από τα πιο πάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση του Cabazitaxel Accord ή να διακόψει τη θεραπεία σας.

Άλλα φάρμακα και Cabazitaxel Accord

Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει και για φάρμακα που έχετε πάρει χωρίς συνταγή γιατρού. Αυτό οφείλεται στο ότι ορισμένα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Cabazitaxel Accord ή στο ότι το Cabazitaxel Accord μπορεί να επηρεάσει το πώς δρουν άλλα φάρμακα. Σε αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- κετοκοναζόλη, ριφαμπικίνη (για λοιμώξεις)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη (για τις επιληπτικές κρίσεις)
- βότανο St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) (φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη και άλλες καταστάσεις).
- στατίνες (όπως σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, ή πραβαστατίνη) – για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα σας
- βαλσαρτάνη (για την υπέρταση)
- ρεπαγλινίδη (για το διαβήτη).

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο ενώ λαμβάνετε το Cabazitaxel Accord.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το Cabazitaxel Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες ή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Το Cabazitaxel Accord δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Χρησιμοποιείτε προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής εάν η σύντροφός σας είναι ή θα μπορούσε να μείνει έγκυος. Το Cabazitaxel Accord ενδέχεται να υπάρχει στο σπέρμα σας και μπορεί να επηρεάσει το έμβρυο. Συνιστάται να μην κάνετε παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 6 μήνες μετά τη θεραπεία, καθώς και να ζητήσετε συμβουλές σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματός σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, καθώς το Cabazitaxel Accord μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε κούραση ή ζάλη όταν πάρετε αυτό το φάρμακο. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγήσετε ή μη χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα έως ότου αισθανθείτε καλύτερα.

Το Cabazitaxel Accord περιέχει αιθανόλη (αλκοόλ)

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1185 mg αλκοόλης (αιθανόλη) σε κάθε φιαλίδιο, ποσότητα που ισοδυναμεί με 16,33% κ.ό. Η ποσότητα στη δόση αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με 30 ml μπύρας ή 12 ml κρασιού.

Η ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να έχει επιπτώσεις στους ενήλικες.

Η αλκοόλη που περιέχεται σε αυτό το φάρμακο ενδέχεται να αλλοιώσει τις επιπτώσεις άλλων φαρμάκων. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε άλλα φάρμακα.

Αν έχετε εθιστεί στο αλκοόλ, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cabazitaxel Accord

Οδηγίες χρήσης

Θα σας χορηγούνται αντι-αλλεργικά φάρμακα πριν από τη χορήγηση του Cabazitaxel Accord, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων.

- Το Cabazitaxel Accord θα σας χορηγείται από έναν γιατρό ή ένα νοσοκόμο.
- Το Cabazitaxel Accord θα πρέπει να παρασκευάζεται (αραιώνεται) πριν από τη χορήγησή του. Πρακτικές πληροφορίες για τον χειρισμό και τη χορήγηση του Cabazitaxel Accord για γιατρούς, νοσοκόμους και φαρμακοποιούς παρέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.
- Το Cabazitaxel Accord θα σας χορηγείται μέσω έγχυσης σε μία από τις φλέβες σας (ενδοφλέβια χρήση), στο νοσοκομείο, σε ένα χρονικό διάστημα περίπου μίας ώρας.
- Στο πλαίσιο της θεραπείας σας, θα παίρνετε επίσης κάποιο κορτικοστεροειδές φάρμακο (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη) από το στόμα σε καθημερινή βάση.

Ποια ποσότητα του φαρμάκου και πόσο συχνά θα πρέπει να παίρνετε

- Η συνήθης δόση εξαρτάται από την επιφάνεια του σώματός σας. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει το εμβαδόν επιφάνειας του σώματός σας (m^2) σε τετραγωνικά μέτρα και θα αποφασίσει τη δόση που θα πρέπει να πάρετε.
- Συνήθως θα σας χορηγείται μία έγχυση κάθε 3 εβδομάδες.

Εάν έχετε οποιαδήποτε περαιτέρω ερώτηση σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα συζητήσει αυτές τις

ανεπιθύμητες ενέργειες μαζί σας και θα εξηγήσει τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- πυρετό (υψηλή θερμοκρασία). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολύ συχνή (μπορεί να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους).
- μεγάλη απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση). Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι συχνή (μπορεί να επηρεάσει λιγότερους από 1 στους 10 ανθρώπους). Μπορεί να προκύψει εάν έχετε σοβαρής μορφής ή μεγάλης διάρκειας διάρροια ή πυρετό ή εάν κάνετε εμέτους.
- σοβαρός πόνος στο στομάχι ή πόνος στο στομάχι που δεν υποχωρεί. Αυτό μπορεί να συμβεί εάν έχετε οπή στο στομάχι, το σωλήνα της τροφής, το λεπτό ή το παχύ έντερο (διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα). Αυτό μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.

Εάν οποιοδήποτε από τα πιο πάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) ή των λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας)
- απώλεια της όρεξης (ανορεξία)
- αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης
- δυσκολία στην αναπνοή
- βήχας
- στομαχικές ενοχλήσεις, συμπεριλαμβανομένων της ναυτίας, του εμέτου, της διάρροιας ή της δυσκοιλιότητας
- κοιλιακός πόνος
- βραχυπρόθεσμη απώλεια μαλλιών (στις περισσότερες περιπτώσεις αναμένεται να επανέλθει η φυσιολογική τριχοφυΐα)
- οσφυαλγία (πόνος στην πλάτη)
- πόνος στις αρθρώσεις
- αίμα στα ούρα
- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας ή έλλειψη ενεργητικότητας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσει λιγότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- ουρολοίμωξη
- έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων που σχετίζεται με πυρετό και λοίμωξη
- αίσθημα μούδιασματος, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου ή μειωμένη αισθητικότητα στα χέρια και τα πόδια
- ζάλη
- πονοκέφαλος
- μείωση ή αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- δυσάρεστο αίσθημα στο στομάχι, πύρωση (αίσθημα καύσου) ή ρεψίματα
- πόνος στο στομάχι
- αιμορροΐδες
- μυϊκοί σπασμοί
- επώδυνη ή συχνή ούρηση
- ακράτεια ούρων
- νεφρική νόσο ή προβλήματα με τους νεφρούς

- έλκος (πληγή) στο στόμα ή τα χείλη
- λοιμώξεις ή κίνδυνος λοιμώξεων
- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- διανοητική σύγχυση
- άγχος
- αφύσικη αίσθηση ή απώλεια της αισθητικότητας ή πόνος στα χέρια και τα πόδια
- κουδουνίσματα στα αυτιά
- δυσκολία διατήρησης της ισορροπίας
- ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- θρόμβος αίματος στο πόδι
- αίσθηση θερμότητας στο δέρμα ή έξαψη
- πόνος στο στόμα ή τον λαιμό
- αιμορραγία από το ορθό
- ερυθρότητα του δέρματος
- μυϊκή ενόχληση, ευαισθησία ή πόνος
- οίδημα (πρήξιμο) στα πόδια ή τα κάτω άκρα
- ρίγη

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσει λιγότερους από 1 στους 100 ανθρώπους):

- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί όταν η κύστη σας έχει προηγουμένως εκτεθεί σε ακτινοθεραπεία (μετακτινική κυστίτιδα λόγω προηγηθείσας ακτινοθεραπείας στην ουροδόχο κύστη).

Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί βήχα και δυσκολία στην αναπνοή).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Cabazitaxel Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί συνθήκες φύλαξης με ειδική θερμοκρασία. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Μετά το άνοιγμα

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση τους αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την τελική αραίωση στον σάκο/στη φιάλη έγχυσης

Χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15 °C – 30 °C) (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας), καθώς και για 48 ώρες σε συνθήκες ψύξης (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας).

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση του αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cabazitaxel Accord

Η δραστική ουσία είναι η καμπαζιταξέλη. Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg καμπαζιταξέλης. Κάθε φιαλίδιο 3 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 60 mg καμπαζιταξέλης.

Τα άλλα συστατικά είναι πολυσορβικό 80, κιτρικό οξύ και άνυδρη αιθανόλη (βλ. παράγραφο 2 «Το Cabazitaxel Accord περιέχει αιθανόλη (αλκοόλ)»).

Εμφάνιση του Cabazitaxel Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Cabazitaxel Accord είναι πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές άχρωμο προς υποκίτρινο ή καφεκίτρινο διάλυμα. Διατίθεται ως φιαλίδιο μίας χρήσης με χορηγήσιμο όγκο 3 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο 6 ml από διαυγές γυαλί.

Μέγεθος συσκευασίας:

Το κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο μίας μόνο χρήσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Ισπανία

Παραγωγός

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Ηνωμένο Βασίλειο

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Ισπανία

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Μάλτα

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

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΓΙΑΤΡΟΥΣ Ή ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ, ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνουν τις παραγράφους 3 και 5 για τον χρήστη. Είναι σημαντικό να διαβάσετε ολόκληρο το περιεχόμενο αυτής της διαδικασίας πριν από την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση.

Ασυμβατότητες

Αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα, με την εξαίρεση εκείνων που χρησιμοποιούνται για τις αραιώσεις.

Διάρκεια ζωής και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Για τη συσκευασία του Cabazitaxel Accord 20 mg/ml πυκνού διαλύματος για διάλυμα προς έγχυση
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί συνθήκες φύλαξης με ειδική θερμοκρασία. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, προκειμένου να προστατεύεται από το φως.

Μετά το άνοιγμα

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση τους αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μετά την τελική αραιώση στον σάκο / στη φιάλη έγχυσης

Χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15°C - 30°C), συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας, καθώς και για 48 ώρες σε συνθήκες ψύξης συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης της 1 ώρας.

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση του αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Προφυλάξεις κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση

Όπως και με οποιονδήποτε άλλον αντινεοπλασματικό παράγοντα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την προετοιμασία των διαλυμάτων του Cabazitaxel Accord, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη χρήση συσκευών προφύλαξης, εξοπλισμού προσωπικής προστασίας (π.χ. γάντια) και διαδικασιών παρασκευής.

Εάν το Cabazitaxel Accord, σε οποιοδήποτε βήμα του χειρισμού του, έλθει σε επαφή με το δέρμα, θα πρέπει να πλύνετε αμέσως και επιμελώς την περιοχή επαφής με σαπούνι και νερό. Εάν έλθει σε επαφή με βλεννογόρους, θα πρέπει να πλύνετε αμέσως και επιμελώς με νερό.

Το Cabazitaxel Accord θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν θα πρέπει να χειρίζεται το προϊόν.

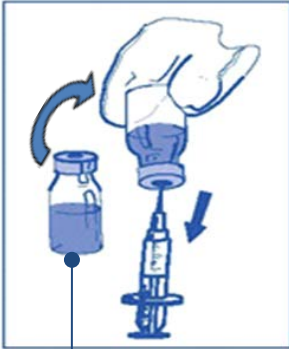
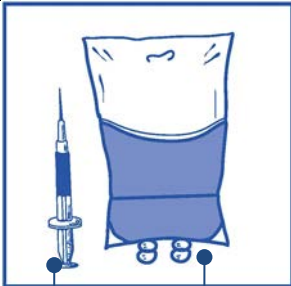
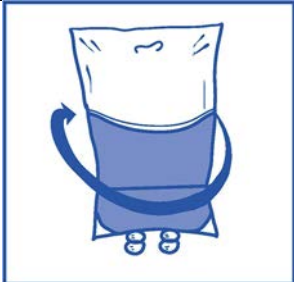
Βήματα για την προετοιμασία

ΜΗ χρησιμοποιείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα καμπαζιταξέλης με διαφορετική συγκέντρωση καμπαζιταξέλης. Το Cabazitaxel Accord περιέχει 20 mg/ml καμπαζιταξέλης (χορηγήσιμος όγκος 3 ml).

Το κάθε φιαλίδιο είναι για μία μόνο χρήση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Να απορρίπτετε τυχόν διάλυμα που δεν χρησιμοποιείται. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα διαλύματα Cabazitaxel Accord για τη χορήγηση της συνταγογραφηθείσας δόσης.

Η διαδικασία αραίωσης θα πρέπει να διεξάγεται σε άσηπτες συνθήκες για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση.

Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

<p>Βήμα 1</p> <p>Αναρροφήστε υπό άσηπτες συνθήκες τον απαιτούμενο όγκο Cabazitaxel Accord (ο οποίος περιέχει 20 mg/ml καμπαζιταξέλης) με μια βαθμονομημένη σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα. Για παράδειγμα, μία δόση καμπαζιταξέλης 2,25 mg θα απαιτούσε 2,25 ml Cabazitaxel Accord.</p>	 <p>Μίγμα πυκνού διαλύματος και διαλύτη 10 mg/ml</p>
<p>Βήμα 2</p> <p>Εγχύστε σε στείρο σάκο χωρίς PVC που να περιέχει είτε διάλυμα γλυκόζης 5% είτε διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Η συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,10 mg/ml και 0,26 mg/ml.</p>	 <p>Απαιτούμενη ποσότητα πυκνού σκευάσματος</p> <p>Διάλυμα γλυκόζης 5% ή διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)</p>
<p>Βήμα 3</p> <p>Απομακρύνετε τη σύριγγα και αναμίξτε το περιεχόμενο του σάκου ή της φιάλης έγχυσης, ανακινώντας απαλά με το χέρι σας με μια παλινδρομική κίνηση. Το διάλυμα προς έγχυση είναι διαυγές, άχρωμο διάλυμα.</p>	

Βήμα 4

Όπως με όλα τα παρεντερικώς χορηγούμενα προϊόντα, το διάλυμα προς έγχυση που προκύπτει θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Καθώς το διάλυμα προς έγχυση είναι υπέρκορο, μπορεί να κρυσταλλοποιηθεί με την πάροδο του χρόνου. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται και θα πρέπει να απορρίπτεται.



Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Πληροφορίες για τη **Διάρκεια ζωής** και **ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη** αναφέρονται πιο πάνω.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Τρόπος χορήγησης

Το Cabazitaxel Accord χορηγείται με τη μορφή έγχυσης διάρκειας 1 ώρας.

Συνιστάται η χρήση ενός φίλτρου φλεβικής γραμμής με ονομαστικό μέγεθος πόρων 0,22 μικρόμετρα (αναφέρεται επίσης ως 0,2 μικρόμετρα) κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκκοι έγχυσης από PVC ή σετ έγχυσης από πολυουρεθάνη για την προετοιμασία και τη χορήγηση του διαλύματος προς έγχυση.