

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg kabatsitakselia.

Yksi 3 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 60 mg kabatsitakselia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Valmiste sisältää 395 mg/ml vedetöntä etanolia. Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää siten 1185 mg vedetöntä etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Cabazitaxel Fresenius Kabi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastastaattista, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, joita on aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoito-ohjelmalla (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Cabazitaxel Fresenius Kabi -valmisteen käyttö on rajattava sytostaattien antoon erikoistuneisiin yksiköihin, ja valmiste pitää annostella syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vakavien yliherkkyysoireiden, kuten hypotension ja bronkospasmin hoitoon tarkoitettujen välineiden ja laitteiden on oltava saatavilla (ks. kohta 4.4).

#### Esilääkitys

Suosittelu esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ennen jokaista kabatsitakseli-infuusiota yliherkkyysoireiden ja sen vaikeusasteen vähentämiseksi. Esilääkitykseksi suositellaan seuraavia laskimoon annettavia lääkevalmisteita:

antihistamiini (dekskloorifeniramiini 5 mg tai difenhydramiini 25 mg tai vastaava),  
kortikosteroidi (deksametasoni 8 mg tai vastaava) ja  
H<sub>2</sub>-antagonisti (ranitidiini tai vastaava) (ks. kohta 4.4).

Profylaktista antiemeettistä lääkitystä voidaan antaa suun kautta tai laskimoon tarpeen mukaan.

Koko hoidon ajan on varmistettava potilaan riittävä nesteytys komplikaatioiden, kuten munuaisten vajaatoiminnan, estämiseksi.

#### Annostus

Suosittelu kabatsitakseliannos on 25 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona laskimoon joka 3. viikko yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin annoksella 10 mg suun kautta päivittäin hoidon ajan.

## Annosmuutokset

Annosta on muutettava, jos potilaalla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia (gradus-arvot viittaavat CTCAE 4.0 -luokitukseen, Common Terminology Criteria for Adverse Events):

Taulukko 1 – Haittavaikutusten vuoksi suositellut annosmuutokset kabatsitakselihoitoa saaville potilaille

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Annosmuutokset</b>
Pitkittynyt gradus $\geq 3$ neutropenia (yli 1 viikon) huolimatta asianmukaisesta hoidosta, mukaan lukien G-CSF	Keskeytä hoito, kunnes neutrofiiliarvo on $> 1\,500$ solua/mm <sup>3</sup> , ja pienennä sitten kabatsitakseliannosta 25 mg:sta/m <sup>2</sup> 20 mg:aan/m <sup>2</sup> .
Kuumeinen neutropenia tai neutropeeninen infektio	Keskeytä hoito, kunnes tila paranee tai korjautuu ja kunnes neutrofiiliarvo on $> 1\,500$ solua/mm <sup>3</sup> , ja pienennä sitten kabatsitakseliannosta 25 mg:sta/m <sup>2</sup> 20 mg:aan/m <sup>2</sup> .
Gradus $\geq 3$ ripuli tai jatkuva ripuli huolimatta asianmukaisesta hoidosta, kuten nesteytyksestä ja elektrolyyttivajauksen korjaamisesta	Keskeytä hoito, kunnes tila paranee tai ripuli loppuu, ja pienennä sitten kabatsitakseliannosta 25 mg:sta/m <sup>2</sup> 20 mg:aan/m <sup>2</sup> .
Gradus $> 2$ perifeerinen neuropatia	Keskeytä hoito, kunnes tila paranee, ja pienennä sitten kabatsitakseliannosta 25 mg:sta/m <sup>2</sup> 20 mg:aan/m <sup>2</sup> .

Jos potilas saa edelleen jonkin näistä reaktioista annoksella 20 mg/m<sup>2</sup>, voidaan vielä harkita annoksen pienentämistä 15 mg:aan/m<sup>2</sup> tai kabatsitakselihoidon lopettamista. Tietoa potilaista, jotka ovat saaneet pienempää annosta kuin 20 mg/m<sup>2</sup>, on vain vähän.

### *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö*

Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A:n voimakkaita indusoijia tai voimakkaita estäjiä, samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos potilas kuitenkin tarvitsee samanaikaisesti voimakasta CYP3A:n estäjää, pitää harkita kabatsitakseliannoksen pienentämistä 25 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Erityisryhmät

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Kabatsitakseli metaboloituu suuressa määrin maksassa. Potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 1 - \leq 1,5$  x normaaliarvon yläraja [ULN] tai aspartaattiaminotransferaasiarvo [ASAT]  $> 1,5$  x ULN), kabatsitakseliannos on pienennettävä 20 mg:aan/m<sup>2</sup>. Kabatsitakseli on annettava varoen ja tarkassa turvallisuusseurannassa, kun potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 1,5 - \leq 3,0$  x ULN), suurin siedetty annos (MTD) oli 15 mg/m<sup>2</sup>. Jos keskivaikkeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle päätetään antaa hoito, kabatsitakseliannosta 15 mg/m<sup>2</sup> ei saa ylittää. Tämän annoksen tehosta on kuitenkin vain vähän tietoa.

Kabatsitakseliä ei pidä antaa potilaille, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini  $> 3$  x ULN) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Kabatsitakseli poistuu elimistöstä munuaisten kautta vain minimaalisesti. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, joka ei edellytä hemodialyysihoitoa. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma [CLCR]  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pitää hoitaa varoen potilaan kunnon ja vähäisen saatavilla olevan tiedon mukaan ja seurata tarkasti hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Iäkkäät*

Iäkkäille potilaille ei suositella erityistä kabatsitakseliannoksen muuttamista (ks. myös kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää kabatsitakselia pediatristen potilaiden hoitoon.

Kabatsitakselin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

### Antotapa

Cabazitaxel Fresenius Kabi annetaan laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmisteluun ja antoon.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaitteita.

Cabazitaxel Fresenius Kabi -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys kabatsitakselille, muille taksaaneille tai polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Neutrofiiliarvo alle 1 500/mm<sup>3</sup>.

Vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN).

Keltakuumerokotteen samanaikainen anto (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yliherkkyysreaktiot

Kaikille potilaille pitää antaa esilääkitys ennen kabatsitakseli-infuusion aloittamista (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava tarkasti yliherkkyysreaktioiden varalta varsinkin ensimmäisen ja toisen infuusion aikana. Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä muutaman minuutin kuluessa kabatsitakseli-infuusion aloittamisesta, joten laitteet ja välineet hypotension ja bronkospasmin hoitoon on oltava saatavilla. Vaikeita reaktioita, mukaan lukien yleistynyttä ihottumaa/eryteemaa, hypotensiota ja bronkospasmeja, voi esiintyä. Vaikeat yliherkkyysreaktiot vaativat kabatsitakselihoidon välitöntä keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Yliherkkyysreaktion saaneiden potilaiden kabatsitakselihoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

### Luuydinlama

Luuydinlama, joka ilmenee neutropeniana, anemiana, trombositopeniana tai pansytopeniana, voi ilmaantua (ks. Neutropeniariski ja Anemia kohdassa 4.4 jäljempänä).

### Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitakselilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF:ää ASCOn (American Society of Clinical Oncology) ohjeiden ja/tai paikallisen hoitokäytännön mukaan neutropeniariskin pienentämiseksi tai neutropeenisten komplikaatioiden hoitamiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). Primaarista estolääkitystä G-CSF:llä pitää harkita potilaille, joilla on korkean riskin kliininen profiili (yli 65-vuotias, heikko toimintakyky, aikaisempia kuumeisen neutropenian jaksoja, laajoja sädehoitokenttiä, huono ravitsemustila tai muu samanaikainen vakava sairaus), joka altistaa heidät lisääntyneille komplikaatioille pitkittyneen neutropenian vuoksi. G-CSF:n käytön on osoitettu vähentävän neutropenian ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta.

Neutropenia on kabatsitakselihoidon yleisin haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Täydellisen verenkuvan seuraaminen viikoittain 1. syklin ajan ja sen jälkeen ennen jokaista hoitosykliä on välttämätöntä, jotta annosta voidaan tarvittaessa muuttaa.

Kuumeisen neutropenian tai pitkittyneen neutropenian ilmaantuessa annosta pitää pienentää asianmukaisesta hoidosta huolimatta (ks. kohta 4.2).

Hoitoa voidaan jatkaa vasta, kun neutrofiiliarvo on palautunut tasolle  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  (ks. kohta 4.3).

### Ruoansulatuselimistö

Oireet, kuten vatsakipu tai vatsan arkuus, kuume, jatkuva ummetus ja ripuli, joihin voi liittyä neutropeniaa, voivat olla ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden ensimmäisiä ilmenemismuotoja, ja ne on tutkittava ja hoidettava viipymättä. Kabatsitakselihoiton siirtäminen tai lopettaminen voi olla tarpeen.

#### *Pahoinvoinnin, oksentelun, ripulin ja nestehukan riski*

Jos potilailla esiintyy ripulia kabatsitakselihoiton jälkeen, heitä voidaan hoitaa tavanomaisilla ripulilääkevalmisteilla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava. Ripulia voi esiintyä yleisimmin potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin sädehoitoa vatsan tai lantion alueelle. Kuivuminen on yleisempää 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä potilaiden nesteyttämiseksi ja seerumin elektrolyyttipitoisuuksien, erityisesti kaliumin, seuraamiseksi ja korjaamiseksi. Hoidon siirtäminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen  $\geq 3$  ripulissa (ks. kohta 4.2). Jos potilailla esiintyy pahoinvointia tai oksentelua, heitä voidaan hoitaa yleisesti käytetyillä pahoinvointilääkkeillä.

#### *Vakavien ruoansulatuselimistön reaktioiden riski*

Kabatsitakselihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatioita, ileusta sekä koliittia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa potilaita, joilla on suurin ruoansulatuskanavan komplikaatioiden riski, on noudatettava varovaisuutta. Näitä ovat neutropeniapotilaat, iäkkäät potilaat, potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä, verihutiuleita estävää hoitoa tai antikoagulantteja, sekä potilaat, jotka ovat saaneet sädehoitoa lantion alueelle tai joilla on ollut ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavauma tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.

### Perifeerinen neuropatia

Kabatsitakselihoitoa saaneilla potilailla on havaittu perifeeristä neuropatiaa, perifeeristä sensorista neuropatiaa (esim. parestesiaa, dysestesiaa) ja perifeeristä motorista neuropatiaa. Kabatsitakselihoitoa saavia potilaita on neuvottava kertomaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille kehittyy neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai heikkoutta. Lääkärin on arvioitava ilmennyt neuropatia tai sen paheneminen ennen jokaista hoitokertaa. Hoitoa on siirrettävä, kunnes oireet paranevat. Perifeerisessä neuropatiassa, jonka  $\text{gradus} > 2$ , kabatsitakseliannos on pienennettävä  $25 \text{ mg:sta/m}^2$   $20 \text{ mg:aan/m}^2$  (ks. kohta 4.2).

### Anemia

Kabatsitakselihoitoa saaneilla potilailla on havaittu anemiaa (ks. kohta 4.8). Hemoglobiini ja hematokriitti on tarkistettava ennen kabatsitakselihoitoa ja jos potilaalla on anemian tai verenhukan oireita tai löydöksiä. Jos potilaan hemoglobiini on  $< 100 \text{ g/l}$ , suositellaan varovaisuutta, ja asianmukaisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä siten kuin on kliinisesti aiheellista.

### Munuaisten vajaatoiminnan riski

Munuaisten toimintahäiriöitä on raportoitu sepsiksen, ripulista johtuvan vaikean kuivumisen, oksentelun ja obstruktiivisen virtsatietaudin yhteydessä. Munuaisten vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on havaittu. Munuaisten vajaatoiminnan ilmetessä syy täytyy selvittää ja potilasta on hoidettava tehokkaasti.

Kabatsitakselihoiton aikana on varmistettava riittävä nesteytyks. Potilasta on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos päivittäinen virtsamäärä muuttuu merkittävästi. Seerumin kreatiniini on mitattava hoidon alussa, jokaisen verenkuvan määrittämisen yhteydessä ja aina, kun potilas ilmoittaa virtsamäärän muuttuneen. Kabatsitakselihoito on lopetettava, jos munuaisten toiminta heikkenee  $\text{graduksen} \geq 3$  (CTCAE 4.0) munuaisten vajaatoiminnaksi.

### Hengityselinten häiriöt

Interstitiaalista pneumoniittia/pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu, ja ne ovat voineet johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Jos uusia keuhko-oireita kehittyy tai olemassa olevat oireet pahenevat, potilaita on seurattava tarkkaan, tutkittava viipymättä ja hoidettava asianmukaisesti. Kabatsitakselihoito suositellaan

keskeyttämään, kunnes diagnoosi on selvillä. Varhainen tukihoido voi auttaa parantamaan potilaan tilaa. Kabatsitakselihoidon uudelleen aloittamisen hyödyt on arvioitava huolellisesti.

#### Sydämen rytmihäiriöiden riski

Sydämen rytmihäiriöitä, yleisimmin takykardiaa ja eteisvärinää, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

#### Läkkäät potilaat

Läkkäille potilaille ( $\geq 65$ -vuotiaat) ilmaantuu todennäköisemmin tiettyjä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8).

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Cabazitaxel Fresenius Kabi -hoito on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kokonaisbilirubiini  $> 3 \times \text{ULN}$ ) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Lievää (kokonaisbilirubiini  $> 1 - \leq 1,5 \times \text{ULN}$  tai ASAT  $> 1,5 \times \text{ULN}$ ) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettavaa annosta on pienennettävä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Yhteisvaikutukset

Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä ne voivat suurentaa kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Jos voimakkaan CYP3A:n estäjän samanaikaista antoa ei voida välttää, toksisuutta on seurattava tarkkaan ja kabatsitakseliannoksen pienentämisestä on harkittava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Voimakkaiden CYP3A:n indusoiden samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä ne voivat pienentää kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 395 mg alkoholia (etanolia) per 1 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 2,25 ml:n annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa 23 ml:aa olutta tai 9 ml:aa viiniä.

Yksi 45 mg:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 12,7 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 2,12 mg/100 ml.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia. Erityisiä varotoimia on kuitenkin noudatettava riskiryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia tai joilla on ollut alkoholiriippuvuus.

#### Raskauden ehkäisy

Miesten on käytettävä ehkäisyä kabatsitakselihoiton aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että kabatsitakseli metaboloituu pääasiassa CYP3A:n kautta (80–90 %) (ks. kohta 5.2).

#### CYP3A:n estäjät

Ketokonatsolin, voimakkaan CYP3A:n estäjän, toistetut annokset (400 mg kerran vuorokaudessa) pienensivät kabatsitakselin puhdistumaa 20 %, mikä vastaa AUC-arvon suurenemista 25 %. Tästä syystä samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, indinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) kanssa pitää välttää, sillä kabatsitakselin pitoisuus plasmassa voi suurentua (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Aprepitantin, kohtalaisen CYP3A:n estäjän, samanaikainen antaminen ei vaikuttanut kabatsitakselin puhdistumaan.

### CYP3A:n indusoijat

Rifampisiiniin, voimakkaan CYP3A:n indusoijan, toistetut annokset (600 mg kerran vuorokaudessa) suurensivat kabatsitakselin puhdistumaa 21 %, mikä vastaa AUC-arvon pienenemistä 17 %. Tästä syystä samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien (esim. fenytoiini, karbamatsipiini, rifampisiini, rifabutiini, rifapentiini, fenobarbitaali) kanssa pitää välttää, sillä kabatsitakselin pitoisuus plasmassa voi pienentyä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lisäksi potilaiden pitää välttää makikuisman käyttöä.

### OATP1B1

Kabatsitakselin on myös osoitettu *in vitro* estävän orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidejä (Organic Anion Transport Polypeptides) OATP1B1. Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n substraattien (esim. statiinit, valsartaani, repaglinidi) kanssa on mahdollinen, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen. OATP1B1:n substraatit suositellaan annettavaksi 12 tuntia ennen infuusiota ja aikaisintaan 3 tuntia infuusion päättymisen jälkeen.

### Rokotukset

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivastetta kemoterapeuttiset aineet ovat heikentäneet, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektoita. Kabatsitakselihoitoa saavien potilaiden pitää välttää eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan käyttää, mutta vaste näihin rokotteisiin voi olla tavanomaista heikompi.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskauden ehkäisy

Kabatsitakselin käyttöön liittyvän genotoksisuuden riskin (ks. kohta 5.3) vuoksi miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää kabatsitakselihoitoa aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kabatsitakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3) ja että kabatsitakseli läpäisee istukkaesteen (ks. kohta 5.3). Kabatsitakseli voi muiden sytotoksisten lääkevalmisteiden tavoin aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Kabatsitakselia ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

### Imetys

Saatavissa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kabatsitakselin ja sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

### Hedelmällisyys

Eläinkokeet osoittivat, että kabatsitakseli vaikutti urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään ilman toiminnallista vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kun kuitenkin otetaan huomioon taksaanien farmakologinen aktiivisuus, niiden aneugeeniseen mekanismiin perustuva genotoksisuus ja useiden tämän luokan yhdisteiden vaikutus hedelmällisyyteen eläinkokeissa, vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois.

Kabatsitakselilla hoidettavia miehiä kehoitetaan pyytämään ohjeita siemennesteen talteenotosta ennen hoidon aloittamista.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Kabatsitakselilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa väsymystä ja huimausta. Potilaita pitää kehottaa olemaan ajamatta ajoneuvoa tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Kabatsitakselin turvallisuutta yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa tutkimuksessa (TROPIC, PROSELICA ja CARD). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 1 092 potilasta, joilla oli metastaatinen kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja joita hoidettiin kabatsitakseliannoksella 25 mg/m<sup>2</sup> 3 viikon välein. Potilaille annettiin 6–7 sykliä (mediaani) kabatsitakselia. Näistä kolmesta tutkimuksesta tehtyihin yhdistettyihin analyyseihin perustuvat ilmaantuvuudet on esitetty seuraavassa luettelossa sekä jäljempänä taulukossa.

Mihin tahansa gradus-luokkaan kuuluvat yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia (99,0 %), leukopenia (93,0 %), neutropenia (87,9 %), trombosytopenia (41,1 %), ripuli (42,1 %), väsymys (25,0 %) ja heikkous (15,4 %). Yleisimmät gradus-luokan  $\geq 3$  haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista, olivat neutropenia (73,1 %), leukopenia (59,5 %), anemia (12,0 %), kuumeinen neutropenia (8,0 %) ja ripuli (4,7 %).

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudet kabatsitakselihoitoa saaneista potilaista olivat samankaltaiset kaikissa kolmessa tutkimuksessa (18,3 % TROPIC-, 19,5 % PROSELICA- ja 19,8 % CARD-tutkimuksessa). Yleisimmät haittavaikutukset ( $> 1,0$  %), jotka johtivat kabatsitakselihoitoon keskeyttämiseen, olivat verivirtsaisuus, väsymys ja neutropenia.

### Yhteenveto haittavaikutuksista taulukossa

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten voimakkuus on luokiteltu CTCAE 4.0 -luokituksen mukaan (gradus  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Yleisyydessä on otettu huomioon kaikki haitat niiden voimakkuudesta riippumatta ja ne on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Yhdistettyyn analyysiin perustuvat raportoidut haittavaikutukset ja hematologiset poikkeavuudet kabatsitakselin ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmän käytössä (n = 1 092)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikki gradus-luokat n (%)			Gradus $\geq 3$ n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Infektiot	Neutropeeninen infektio/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septinen sokki			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Selluliitti			8 (0,7)	3 (0,3)
	Virtsatieinfektio		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenssa		22 (2,0)		0
	Virtsarakkotulehdus		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ylähengitysteiden infektio		23 (2,1)		0
	Vyöruusu		14 (1,3)		0
Kandidiaasi		11 (1,0)		1 ( $< 0,1$ )	
Veri ja imukudos	Neutropenia <sup>a*</sup>	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia <sup>a</sup>	1 073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia <sup>a</sup>	1 008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombosytopenia <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)

	Kuumeinen neutropenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys			7 (0,6)	0
Aineenvaihdunta ja ravitus	Vähentynyt ruokahalu	192 (17,6)			11 (1,0)
	Kuivuminen		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus		45 (4,1)		0
	Ahdistus		13 (1,2)		0
	Sekavuustila		12 (1,1)		2 (0,2)
Hermosto	Dysgeusia		64 (5,9)		0
	Makuhäiriöt		56 (5,1)		0
	Perifeerinen neuropatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifeerinen sensorinen neuropatia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesiat		46 (4,2)		0
	Hypestesia		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Heitehuimaus		63 (5,8)		0
	Päänsärky		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Iskias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Silmät	Sidekalvotulehdus		11 (1,0)		0
	Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen		22 (2,0)		0
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Huimaus		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Sydän*	Eteisvärinä		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardia		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Verisuonisto	Hypotensio		38 (3,5)		5 (0,5)
	Syvä laskimotromboosi		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertensio		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostaattinen hypotension			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kuumat aallot		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Punastelu			9 (0,8)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus		97 (8,9)		9 (0,8)
	Yskä		79 (7,2)		0
	Suunielun kipu		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Keuhkokuume		26 (2,4)		16 (1,5)
	Keuhkoembolia		30 (2,7)		23 (2,1)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	460 (42,1)			51 (4,7)
	Pahoinvointi	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oksentelu	207 (19,0)			14 (1,3)
	Ummetus	202 (18,5)			8 (0,7)
	Vatsakipu		105 (9,6)		15 (1,4)
	Ruoansulatushäiriö		53 (4,9)		0
	Ylävatsakipu		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Peräpukamat		22 (2,0)		0
Refluksitauti		26 (2,4)		1 (< 0,1)	



	Peräsuolen verenvuoto		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suun kuivuminen		19 (1,7)		2 (0,2)
	Vatsan turpoaminen		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Suutulehdus		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastriitti			10 (0,9)	0
	Koliitti*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Ruoansulatuskanavan perforaatio			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Ruoansulatuskanavan verenvuoto			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Iho ja ihonalainen kudos	Huustenlähtö		80 (7,3)		0
	Ihon kuivuminen		23 (2,1)		0
	Eryteema			8 (0,7)	0
	Kynsisairaus		18 (1,6)		0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Nivelkipu		88 (8,1)		9 (0,8)
	Raajojen kipu		76 (7,0)		9 (0,8)
	Lihasspasmit		51 (4,7)		0
	Lihaskipu		40 (3,7)		2 (0,2)
	Rintakehän lihasten ja luuston kipu		34 (3,1)		3 (0,3)
	Lihasjeikkous		31 (2,8)		1 (0,2)
	Kylkikipu		17 (1,6)		5 (0,5)
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		21 (1,9)		14 (1,3)
	Munuaisten vajaatoiminta			8 (0,7)	6 (0,5)
	Kivulias virtsaaminen		52 (4,8)		0
	Munuaiskoliikki		14 (1,3)		2 (0,2)
	Verivirtsaisuus	205 (18,8)			33 (3,0)
	Tiheävirtsaisuus		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefroosi		25 (2,3)		13 (1,2)
	Virtsaumpi		36 (3,3)		4 (0,4)
	Inkontinenssi		22 (2,0)		0
	Virtsateiden obstruktio			8 (0,7)	6 (0,5)
Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		20 (1,8)		5 (0,5)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	333 (30,5)			42 (3,8)
	Heikkous	227 (20,8)			32 (2,9)
	Kuume		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerinen edeema		96 (8,8)		2 (0,2)
	Limakalvojen tulehdus		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Kipu		36 (3,3)		7 (0,6)
	Rintakipu		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edeema			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Vilunväreet		12 (1,1)		0
	Huonovointisuus		21 (1,9)		0

Tutkimukset	Painonlasku		81 (7,4)		0
	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Kohonneet transaminaasit			7 (0,6)	1 (< 0,1)

<sup>a</sup> perustuu laboratorioarvoihin

\* ks. tarkemmat tiedot jäljempänä

### Valikoituja haittavaikutuksia

#### *Neutropenia ja siihen liittyvät kliiniset tapahtumat*

G-CSF:n käytön on osoitettu vähentävän neutropenian ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Laboratoriotietojen perusteella  $\geq 3$  neutropenian ilmaantuvuus vaihteli G-CSF:n käytön mukaan 44,7 %:sta 76,7 %:iin siten, että ilmaantuvuus oli pienin, kun G-CSF:ää käytettiin estolääkityksenä. Samoin  $\geq 3$  kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus vaihteli 3,2 %:sta 8,6 %:iin.

Neutropeenisia komplikaatioita (mukaan lukien kuumeista neutropeniaa, neutropeenisia infektioita / neutropeenista sepsistä ja neutropeenista koliittia), jotka joissakin tapauksissa johtivat kuolemaan, raportoitiin 4,0 %:lla primaarista estolääkitystä G-CSF:llä saaneista potilaista ja 12,8 %:lla muista potilaista.

#### *Sydämen toiminta- ja rytmihäiriöt*

Yhdistetyssä analyysissä sydäntapahtumia raportoitiin 5,5 %:lla potilaista, ja heistä 1,1 %:lla oli  $\geq 3$  sydämen rytmihäiriö. Takykardian ilmaantuvuus kabatsitakselia saaneilla oli 1,0 %, ja alle 0,1 % tapauksista oli luokkaa  $\geq 3$ . Eteisvärinän ilmaantuvuus oli 1,3 %. Sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 2 potilaalla (0,2 %), joista toinen tapaus johti potilaan kuolemaan. Yhdellä potilaalla (0,3 %) raportoitiin kuolemaan johtanut kammiovärinä ja 3 potilaalla (0,5 %) sydämenpysähdys. Tutkijan arvion mukaan yksikään tapauksista ei liittynyt hoitoon.

#### *Verivirtsaisuus*

Yhdistetyssä analyysissä verivirtsaisuutta (kaikkia vaikeusasteita) havaittiin 18,8 %:lla potilaista annoksella 25 mg/m<sup>2</sup> (ks. kohta 5.1). Silloin kun sekoittavat tekijät, kuten taudin eteneminen, mittaustekniset syyt, infektiot tai antikoagulantti-/tulehduskipu-/asetyyliä lisyylilihappolääkitys, dokumentoitiin, niitä todettiin lähes puolessa näistä tapauksista.

#### *Muut laboratorioarvojen poikkeavuudet*

Yhdistetyssä analyysissä  $\geq 3$  anemian sekä suurentuneen ASAT-, ALAT- ja bilirubiinipitoisuuden ilmaantuvuudet poikkeavien laboratorioarvojen perusteella olivat 12,0 % (anemia), 1,3 % (ASAT), 1,0 % (ALAT) ja 0,5 % (bilirubiini).

#### *Ruoansulatuselimistön häiriöt*

Koliittia (mukaan lukien enterokoliittia ja neutropeenista enterokoliittia) ja gastriittia on havaittu. Ruoansulatuskanavan verenvuotoa, ruoansulatuskanavan perforaatiota ja ileusta (suolitukosta) on myös raportoitu (ks. kohta 4.4).

#### *Hengityselimistön häiriöt*

Interstitiaalista pneumoniata/pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta, jotka ovat toisinaan johtaneet kuolemaan, on raportoitu. Niiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten ja virtsateiden häiriöt*

Sädehoidon myöhäisreaktiona ilmenevää kystiittia, mukaan lukien hemorragista kystiittia, on raportoitu melko harvoin.

## Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2.

## Muut erityisryhmät

### Iäkkäät potilaat

Kabatsitakselia eturauhassyöpätutkimuksissa annoksena 25 mg/m<sup>2</sup> saaneista 1 092 potilaasta 755 oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, joista 238 potilasta oli yli 75-vuotiaita. Seuraavia ei-hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin  $\geq 5$  % yleisemmin potilailla, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, verrattuna nuorempiin: väsymys (33,5 % vs. 23,7 %), heikkous (23,7 % vs. 14,2 %), ummetus (20,4 % vs. 14,2 %) ja hengenahdistus (10,3 % vs. 5,6 %). Neutropenia (90,9 % vs. 81,2 %) ja trombositopenia (48,8 % vs. 36,1 %) olivat myös 5 % yleisempiä 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Suurimmat näiden ikäryhmien väliset erot ilmoitetussa ilmaantuvuudessa olivat  $\geq 3$  neutropeniassa (ilmaantuvuus 14 % suurempi  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla kuin  $< 65$ -vuotiailla) ja kuumeisessa neutropeniassa (ilmaantuvuus 4 % suurempi  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla kuin  $< 65$ -vuotiailla) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kabatsitakselille ei ole tunnettua vastalääkettä. Yliannostuksen odotettavissa olevat komplikaatiot ovat haittavaikutusten paheneminen, kuten luuydinsuppressio ja ruuansulatuselimistön häiriöt. Yliannostustapauksessa potilas on pidettävä erikoistuneessa yksikössä ja tarkassa seurannassa. Potilaalle pitää antaa terapeutista G-CSF:ää mahdollisimman pian yliannoksen huomaamisen jälkeen. Muuten on hoidettava oireiden mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkkeaineet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD04

#### Vaikutusmekanismi

Kabatsitakseli on antineoplastinen lääkeaine, joka vaikuttaa häiritsemällä solujen mikrotubulusverkostoa. Kabatsitakseli sitoutuu tubuliiniin ja edistää tubuliinin kerääntymistä mikrotubuluksiksi samalla, kun se estää niiden hajoamisen. Tämä johtaa mikrotubulusten stabilisoitumiseen ja siten solutoimintojen estoon mitosisissa ja interfaasissa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabatsitakselilla todettiin laaja-alaista kasvaimen kasvua ehkäisevää aktiivisuutta pitkälle edenneissä hiiriin istutetuissa ihmisen kasvaimissa. Kabatsitakseli on aktiivinen kasvaimissa, jotka ovat herkkiä dosetakselille. Lisäksi kabatsitakselilla todettiin aktiivisuutta kasvainmalleissa, jotka eivät olleet herkkiä kemoterapialle, mukaan lukien dosetakselille.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kabatsitakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa (EFC6193) potilailla, joilla oli metastaattinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoito-ohjelmalla.

Tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat taudin etenemättömyysaika (PFS, progression free survival [aika tutkimukseen satunnaistamisesta taudin etenemiseen, joksi määriteltiin prostataspesifisen antigeenin eli PSA-arvon nousu, kivun voimistuminen tai kuolema mistä syystä tahansa sen mukaan, mikä näistä tapahtui ensimmäisenä]), kiinteitä kasvaimia koskevien RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan arvioitu kasvainten vasteluku, PSA-arvon nousu (määritelty PSA-arvon  $\geq 25$  %:n nousuksi potilailla, joilla ei ollut vastetta hoitoon, tai  $> 50$  %:n nousuksi potilailla, joilla oli vaste hoitoon), PSA-vaste (seerumin PSA-arvon lasku vähintään 50 %), kivun voimistuminen (arvioitu McGill–Melzack-kyselyn parhaillaan koettua kipua koskevalla kipujanalla [Present Pain Intensity, PPI] ja kipulääkityspisteetyksellä [Analgesic Score, AS]) sekä kipuvaste (määritelty yli kahden pisteen laskuksi lähtötilanteen arviosta parhaillaan koetusta kivusta [PPI, mediaani] ilman samanaikaista lisäystä kipulääkityspisteetyksessä [AS] tai kipulääkkeiden käytön  $\geq 50$  %:n vähenemiseksi verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteetykseen [AS] ilman samanaikaisesti kivun lisääntymistä).

Yhteensä 755 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m<sup>2</sup> kabatsitakselia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n = 378) tai saamaan 12 mg/m<sup>2</sup> mitoksantronia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n = 377).

Tässä tutkimuksessa oli mukana yli 18-vuotiaita potilaita, joilla oli metastaattinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä, joka oli joko RECIST-kriteereillä mitattavissa tai ei ollut mitattavissa ja jonka yhteydessä PSA-arvot nousivat tai ilmaantui uusia leesioita ja ECOG-toimintakyky (Eastern Cooperative Oncology Group) oli 0–2. Potilaiden neutrofiiliarvon piti olla  $> 1\,500/\text{mm}^3$ , verihiutaleiden  $> 100\,000/\text{mm}^3$ , hemoglobiinin  $> 100$  g/l, kreatiniinin  $< 1,5 \times \text{ULN}$ , kokonaisbilirubiinin  $< 1 \times \text{ULN}$ , ASAT- ja ALAT-arvojen  $< 1,5 \times \text{ULN}$ .

Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli anamneesissa kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai joilla oli ollut sydäninfarkti edeltäneiden 6 kuukauden aikana tai joiden sydämen rytmihäiriöt, angina pectoris ja/tai verenpaine ei ollut hallinnassa.

Hoitoryhmät olivat samankaltaiset taustatekijöiden, kuten iän, rodun ja ECOG-toimintakyvyn (0–2), mukaan. Kabatsitakseliryhmässä keski-ikä oli 68 vuotta (vaihteluväli 46–92) ja väestöryhmäjakauma oli 83,9 % valkoihoisia, 6,9 % aasialaisia, 5,3 % mustaihoisia ja 4 % muita.

Syklien lukumäärä (mediaani) oli 6 kabatsitakseliryhmässä ja 4 mitoksantroniryhmässä. Tutkimuksen loppuun asti (10 sykliä) mukana olleita potilaita oli 29,4 % kabatsitakseliryhmässä ja 13,5 % vertailuryhmässä.

Kokonaiselossaoloaika oli kabatsitakseliryhmässä merkitsevästi pidempi verrattuna mitoksantroniryhmään (15,1 kuukautta vs. 12,7 kuukautta) ja kuoleman riski väheni 30 % verrattuna mitoksantroniryhmään (ks. taulukko 3 ja kuva 1).

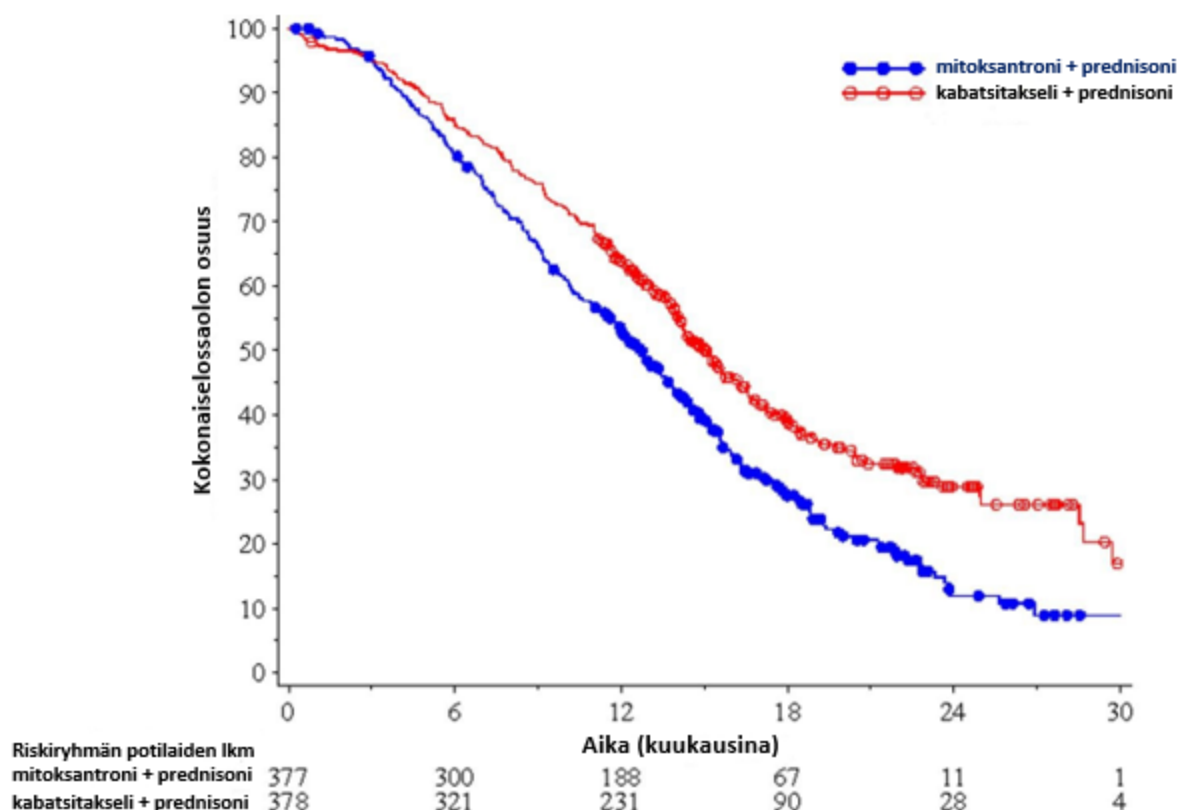
59 potilaan alaryhmä sai ennen hoitoa kumulatiivisen dosetakseliannoksen  $< 225$  mg/m<sup>2</sup> (29 potilasta kuului kabatsitakseliryhmään ja 30 potilasta mitoksantroniryhmään). Kokonaiselossaoloajassa ei ollut merkittävää eroa potilasryhmien välillä (HR [95 % CI] 0,96 [0,49–1,86]).

Taulukko 3 – Kabatsitakselin tehokkuus EFC6193-tutkimuksessa metastaatista, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa

	<b>Kabatsitakseli + prednisoni n = 378</b>	<b>Mitoksantroni + prednisoni n = 377</b>
<b>Kokonaiselossaoloaika</b>		
Kuolleiden potilaiden osuus (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Mediaani elossaoloaika (kuukausina) (95 % CI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Riskisuhde (HR) <sup>1</sup> (95 % CI)	0,70 (0,59–0,83)	
p-arvo	< 0,0001	

<sup>1</sup>HR (Hazard Ratio) arvioitu Coxin mallin mukaan; riskisuhde alle 1 suosii kabatsitakseliä

Kuva 1: Kokonaiselossaoloajan (EFC6193) Kaplan–Meier-käyrä



Kabatsitakseliryhmässä taudin etenemättömyysaika (PFS) piteni enemmän verrattuna mitoksantroniryhmään: 2,8 (2,4–3,0) kuukautta kabatsitakseliryhmässä vs. 1,4 (1,4–1,7) mitoksantroniryhmässä, HR (95 % CI) 0,74 (0,64–0,86),  $p < 0,0001$ .

Myös 14,4 %:n (95 % CI: 9,6–19,3) hoitovaste kasvaimessa kabatsitakseliryhmän potilailla oli merkitsevästi suurempi kuin 4,4 % (95 % CI: 1,6–7,2) mitoksantroniryhmän potilailla,  $p = 0,0005$ .

PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat toteutuivat kabatsitakseliryhmässä. Aika (mediaani) PSA-arvon nousuun oli 6,4 kuukautta (95 % CI: 5,1–7,3) kabatsitakseliryhmän potilailla verrattuna mitoksantroniryhmän potilaiden 3,1 kuukauteen (95 % CI: 2,2–4,4), HR 0,75 kuukautta (95 % CI: 0,63–0,90),  $p = 0,0010$ . PSA-vasteen sai 39,2 % kabatsitakseliryhmän potilaista (95 % CI: 33,9–44,5) vs. 17,8 % mitoksantroniryhmän potilaista (95 % CI: 13,7–22,0),  $p = 0,0002$ .

Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa kivun voimistumisessa ja kipuvasteessa. Monikansallisessa, satunnaistetussa, avoimessa hoitojen vähintään samanveroisuutta (*non-inferiority*) selvittäneessä faasin III monikeskustutkimuksessa (EFC11785) 1 200 potilasta, joilla oli metastaattinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoito-ohjelmalla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakselia joko annoksena 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) tai 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS).

Tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa, joka oli kabatsitakseliannoksen 20 mg/m<sup>2</sup> ja vertailuannoksen 25 mg/m<sup>2</sup> vähintään samanveroisuuden (*non-inferiority*) osoittaminen (ks. taulukko 4). Tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosenttiosuus (p < 0,001) potilasta sai vasteen PSA-arvoon annoksia 25 mg/m<sup>2</sup> saaneessa ryhmässä (42,9 %) verrattuna annoksia 20 mg/m<sup>2</sup> saaneeseen ryhmään (29,5 %). Tilastollisesti merkitsevä PSA-arvon huononemisen riski oli suurempi potilailla, jotka saivat annoksen 20 mg/m<sup>2</sup> verrattuna annoksen 25 mg/m<sup>2</sup> saaneisiin (HR 1,195; 95 % CI: 1,025–1,393). Muissa toissijaisissa päätetapahtumissa (taudin etenemättömyysaika [PFS], kasvaimen ja kivun hoitovaste, kasvaimen kasvu ja kivun voimistuminen sekä neljä FACT-P-kyselylomakkeen alakohtaa) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Taulukko 4 – Kokonaiselossaoloaika EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakselia 25 mg/m<sup>2</sup> saaneessa ryhmässä verrattuna kabatsitakselia 20 mg/m<sup>2</sup> saaneeseen ryhmään (Intent-to-treat-analyysi) – tehon ensisijainen päätetapahtuma

	<b>CBZ20+PRED n = 598</b>	<b>CBZ25+PRED n = 602</b>
<b>Kokonaiselossaoloaika</b>		
Kuolemien lkm (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Elossaoloajan mediaani (95 % CI) (kk)	13,4 (12,19–14,88)	14,5 (13,47–15,28)
Riskisuhde <sup>a</sup>		
vs. CBZ25+PRED	1,024	-
1-suuntainen 98,89 % UCI	1,184	-
1-suuntainen 95 % LCI	0,922	-

CBZ20 = Kabatsitakseli 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = Kabatsitakseli 25 mg/m<sup>2</sup>,  
 PRED = Prednisoni/Prednisoloni, CI = luottamusväli, LCI = luottamusvälin alaraja,  
 UCI = luottamusvälin yläraja

<sup>a</sup> Riskisuhde arvioitiin käyttämällä Coxin suhteellista riskiregressioanalyysimallia. Riskisuhde < 1 osoittaa, että kabatsitakseliannoksen 20 mg/m<sup>2</sup> riski on pienempi kuin annoksen 25 mg/m<sup>2</sup>.

EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakseliannoksen 25 mg/m<sup>2</sup> havaittu turvallisuusprofiili oli laadullisesti ja määrällisesti samankaltainen kuin EFC6193-tutkimuksessa. EFC11785-tutkimus osoitti, että kabatsitakseliannoksen 20 mg/m<sup>2</sup> turvallisuusprofiili oli parempi.

Taulukko 5 – Yhteenveto kabatsitakselia 25 mg/m<sup>2</sup> saaneen ryhmän turvallisuustiedoista verrattuna kabatsitakselia 20 mg/m<sup>2</sup> saaneeseen ryhmään EFC11785-tutkimuksessa.

	<b>CBZ20+PRED n = 580</b>	<b>CBZ25+PRED n = 595</b>
Syklien lukumäärän mediaani / hoidon keston mediaani	6/18 viikkoa	7/21 viikkoa
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden annosta pienennettiin n (%)	20 mg:sta/m <sup>2</sup> 15 mg:aan/m <sup>2</sup> : 58 (10,0 %) 15 mg:sta/m <sup>2</sup> 12 mg:aan/m <sup>2</sup> : 9 (1,6 %)	25 mg:sta/m <sup>2</sup> 20 mg:aan/m <sup>2</sup> : 128 (21,5 %) 20 mg:sta/m <sup>2</sup> 15 mg:aan/m <sup>2</sup> : 19 (3,2 %) 15 mg:sta/m <sup>2</sup> 12 mg:aan/m <sup>2</sup> : 1 (0,2 %)
<b>Haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet<sup>a</sup> (%)</b>		
Ripuli	30,7	39,8
Pahoinvointi	24,5	32,1
Väsymys	24,7	27,1
Verivirtsaisuus	14,1	20,8

Heikkous	15,3	19,7
Vähentynyt ruokahalu	13,1	18,5
Oksentelu	14,5	18,2
Ummetus	17,6	18,0
Selkäkipu	11,0	13,9
Kliininen neutropenia	3,1	10,9
Virtsatieinfektio	6,9	10,8
Perifeerinen sensorinen neuropatia	6,6	10,6
Dysgeusia	7,1	10,6
<b>Gradus <math>\geq</math> 3 häittävaikutukset<sup>b</sup> (%)</b>		
Kliininen neutropenia	2,4	9,6
Kuumeinen neutropenia	2,1	9,2
<b>Hematologiset poikkeavuudet<sup>c</sup> (%)</b>		
Gradus $\geq$ 3 neutropenia	41,8	73,3
Gradus $\geq$ 3 anemia	9,9	13,7
Gradus $\geq$ 3 trombosytopenia	2,6	4,2

CBZ20 = Kabatsitakseli 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = Kabatsitakseli 25 mg/m<sup>2</sup>,

PRED = Prednisoni/Prednisoloni

<sup>a</sup> Häittävaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joiden esiintyvyys on suurempi kuin 10 %

<sup>b</sup> Gradus  $\geq$  3 häittävaikutukset, joiden esiintyvyys on suurempi kuin 5 %

<sup>c</sup> Perustuu laboratorioarvoihin

Prospektiivisessa, monikansallisessa, satunnaistetussa, aktiivisella aineella kontrolloidussa ja avoimessa faasin IV tutkimuksessa (LPS14201/CARD-tutkimus) 255 potilasta, joilla oli metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet missä tahansa järjestyksessä dosetakselia sisältävää hoitoa ja androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa (abirateronia tai entsalutamidia, ja tauti oli edennyt 12 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta), satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m<sup>2</sup> kabatsitakselia 3 viikon välein yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n = 129) tai androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa (1000 mg abirateronia kerran vuorokaudessa sekä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kaksi kertaa vuorokaudessa tai 160 mg entsalutamidia kerran vuorokaudessa) (n = 126). Ensisijainen päätetapahtuma oli PCWG2-kriteerien (Prostate Cancer Working Group-2 -kriteerien) mukainen radiologisesti todennettu taudin etenemättömyysaika (rPFS). Toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika, taudin etenemättömyysaika, PSA-vaste ja kasvainvaste.

Taustatekijät ja sairauden ominaispiirteet olivat samankaltaiset eri hoitoryhmissä. Lähtötilanteessa kaikkien tutkittavien iän mediaani oli 70 vuotta, 95 %:lla tutkittavista ECOG-toimintakykyluokka oli 0–1 ja Gleason-pistemäärän mediaani oli 8. Tutkittavista 61 % oli saanut aiemmin androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa dosetakselihoidon jälkeen.

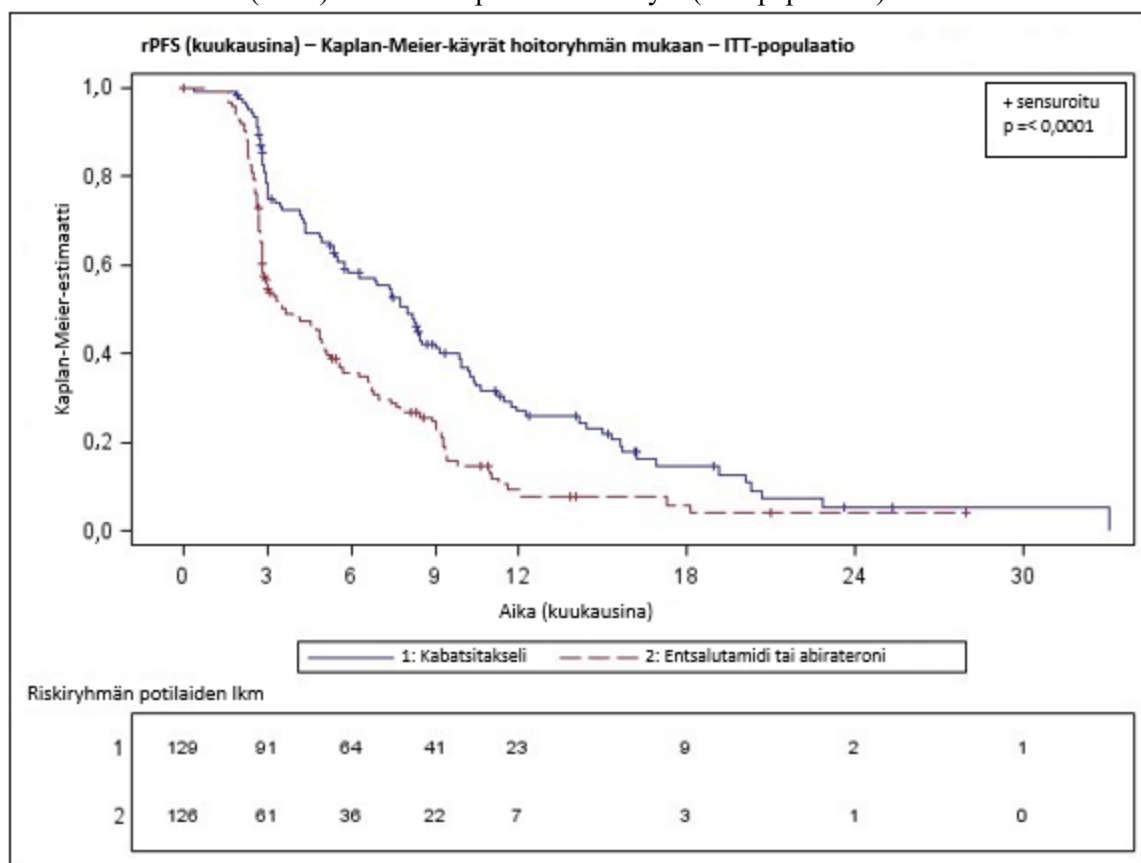
Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin: kabatsitakselia saaneilla rPFS oli merkitsevästi pidempi (8,0 kuukautta) kuin androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneilla (3,7 kuukautta), ja radiologisesti todennetun etenemisen riski oli 46 % pienempi kuin androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneilla (ks. taulukko 6 ja kuva 2).

Taulukko 6 – Kabatsitakselihoitoon teho CARD-tutkimuksessa metastaatista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (Intent-to-treat-analyysi) – radiologisesti todennettu taudin etenemättömyysaika (rPFS)

	Kabatsitakseli + prednisoni/prednisoloni + G-CSF n = 129	Androgeenireseptoriin kohdennettu hoito: abirateroni + prednisoni/prednisoloni tai entsalutamidi n = 126
Tapahtumien määrä tiedonkeruun päättymispäivänä (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
rPFS-ajan mediaani (kk) (95 % CI)	8,0 (5,7–9,2)	3,7 (2,8–5,1)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)		0,54 (0,40–0,73)
p-arvo <sup>1</sup>		< 0,0001

<sup>1</sup>ositettu log-rank-testi, merkitsevyyden kynnsarvo = 0,05

Kuva 2 – Ensimmäinen päätetapahtuma: Radiologisesti todennettua taudin etenemättömyysaika (rPFS) kuvaava Kaplan–Meier-käyrä (ITT-populaatio)



Poikkiviivat tarkoittavat, että tietoja on rajattu pois.

Satunnaistamisajankohdan ositustekijöihin perustuneiden rPFS-ajan suunniteltujen alaryhmäanalyysien perusteella riskisuhteeksi saatiin 0,61 (95 % CI: 0,39–0,96) tutkittavilla, jotka olivat aiemmin saaneet androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa ennen dosetakselia, ja 0,48 (95 % CI: 0,32–0,70) potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa dosetaksin jälkeen.



Kabatsitakseli oli tilastollisesti parempi kuin androgeenireseptoriin kohdennetut vertailuvalmisteet kaikkien alfavirheeltä suojattujen keskeisten toissijaisten päätetapahtumien suhteen. Näitä olivat kokonaiselossaoloaika (13,6 kuukautta kabatsitakseliryhmässä vs. 11,0 kuukautta androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneessa ryhmässä, HR 0,64, 95 % CI: 0,46–0,89;  $p = 0,008$ ), etenemättömyysaika (4,4 kuukautta kabatsitakseliryhmässä vs. 2,7 kuukautta androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneessa ryhmässä, HR 0,52; 95 % CI: 0,40–0,68), vahvistettu PSA-vaste (36,3 % kabatsitakseliryhmässä vs. 14,3 % androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneessa ryhmässä,  $p = 0,0003$ ), ja paras kasvainvaste (36,5 % kabatsitakseliryhmässä vs. 11,5 % androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneessa ryhmässä,  $p = 0,004$ ).

Kabatsitakseliannoksen 25 mg/m<sup>2</sup> CARD-tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen TROPIC- ja PROSELICA-tutkimuksissa todetun kanssa (ks. kohta 4.8). Gradus-asteen  $\geq 3$  haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 53,2 % kabatsitakseliryhmässä ja 46,0 % androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneessa ryhmässä. Gradus-asteen  $\geq 3$  vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 31,7 % kabatsitakseliryhmässä ja 37,1 % androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, jotka lopettivat tutkimushoidon kokonaan haittatapahtumien vuoksi, oli 19,8 % kabatsitakseliryhmässä ja 8,1 % androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, joilla ilmeni kuolemaan johtanut haittatapahtuma, oli 5,6 % kabatsitakseliryhmässä ja 10,5 % androgeenireseptoriin kohdennettua hoitoa saaneessa ryhmässä.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kabatsitakselin käytöstä eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käyttöön pediatrien potilaiden hoidossa).

Kabatsitakselia arvioitiin avoimessa, faasin 1/2 monikeskustutkimuksessa, johon otettiin yhteensä 39 pediatrista potilasta (iältään 4–18 vuotta tutkimuksen osassa faasi 1 ja 3–16 vuotta tutkimuksen osassa faasi 2). Faasin 2 tutkimuksessa kabatsitakselilla ei todettu tehoa ainoana lääkkeenä pediatrisessa potilasjoukossa uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin aivosiltagliooman (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) eikä pahanlaatuisen gliooman (high grade glioma, HGG) hoidossa annoksella 30 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 170 potilaasta, mukaan lukien potilaista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia ( $n = 69$ ), metastaatinen rintasyöpä ( $n = 34$ ) ja metastaatinen eturauhassyöpä ( $n = 67$ ). Nämä potilaat saivat kabatsitakselia 10–30 mg/m<sup>2</sup> viikoittain tai 3 viikon välein.

#### Imeytyminen

Metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ( $n = 67$ )  $C_{\max}$  oli 226 ng/ml (variaatiokerroin [Coefficient of Variation, CV]: 107 %), joka saavutettiin yhden tunnin kestoisen laskimonsisäisen kabatsitakseli-infuusion 25 mg/m<sup>2</sup> lopussa ( $T_{\max}$ ). AUC:n keskiarvo oli 991 ng.h/ml (CV: 34 %). Suurta hajontaa annoksen verrannollisuudessa ei havaittu annettaessa 10–30 mg/m<sup>2</sup> potilaille, joilla oli pitkälle edennyt kiinteä kasvain ( $n = 126$ ).

#### Jakautuminen

Jakautumistilavuus vakaassa tilassa ( $V_{ss}$ ) oli 4 870 l (2 640 l/m<sup>2</sup> potilailla, joiden kehon pinta-alan mediaani oli 1,84 m<sup>2</sup>).

Kabatsitakseli sitoutui ihmisen seerumin proteiineihin 89–92-prosenttisesti *in vitro* ja oli saturoitumaton pitoisuuteen 50 000 ng/ml asti, mikä vastaa kliinisissä tutkimuksissa havaittua maksimipitoisuutta. Kabatsitakseli sitoutuu pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin (82,0 %) ja lipoproteiineihin (87,9 % HDL, 69,8 % LDL ja 55,8 % VLDL). Veren ja plasman pitoisuuksien suhde ihmisveressä oli 0,90–0,99 *in vitro*, mikä osoitti, että kabatsitakseli jakautui tasaisesti vereen ja plasmaan.

### Biotransformaatio

Kabatsitakseli metaboloituu suuressa määrin maksassa (> 95 %), pääasiassa CYP3A-isoentsyymin välityksellä (80–90 %). Kabatsitakseli on pääasiallinen ihmisen plasmassa kiertävä yhdiste. Plasmassa todettiin seitsemän metaboliittia (mukaan lukien 3 aktiivista metaboliittia O-demetylaatioista), joista päämetaboliitille altistuminen vastasi 5 %:a kanta-aineelle altistumisesta. Ihmisen virtsaan ja ulosteeseen erittyi noin 20 kabatsitakselin metaboliittia.

*In vitro* -tutkimusten perusteella on olemassa riski, että kabatsitakselin kliinisesti oleelliset pitoisuudet voivat estää lääkevalmisteita, jotka ovat pääasiassa CYP3A:n substraatteja. Kliininen tutkimus on kuitenkin osoittanut, että kabatsitakseli (25 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin kestoisena kertainfuusiona) ei muuttanut midatsolaamin, CYP3A:n testisubstraatin, pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A:n substraattien terapeuttisten annosten antamisella samaan aikaan kabatsitakselin kanssa ei odoteta olevan kliinistä merkitystä.

Riski lääkevalmisteen vaikutuksen estämisestä ei koske lääkkeitä, jotka ovat muiden CYP-entsyymien substraatteja (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6), eikä myöskään ole riskiä, että kabatsitakseli indusoi lääkevalmisteita, jotka ovat CYP1A:n, CYP2C9:n ja CYP3A:n substraatteja. Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* varfariinin pääasiallista biotransformaatioreittiä 7-hydroksivarfariiniksi, joka on CYP2C9-välitteinen. Siten kabatsitakselilla ei odoteta olevan farmakokineettistä yhteisvaikutusta varfariiniin *in vivo*.

Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* monilääkeresistentejä proteiineja (Multidrug-Resistant Proteins, MRP): MRP1 ja MRP2 tai orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja (Organic Cation Transporter, OCT1). Kabatsitakseli esti P-glykoproteiinin (P-gp) (digoksiini, vinblastiini), rintasyövän resistenssiproteiinin (Breast-Cancer-Resistant-Proteins, BCRP) (metotreksaatti) ja orgaanisen anionin kuljettajapolypeptidin (Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3 [CCK8]) kuljetuksen, jos pitoisuus oli vähintään 15-kertainen kliinisiin tilanteisiin verrattuna, kun taas OATP1B1:n (estradioli-17β-glukuronidi) kuljetuksen se esti, jos pitoisuus oli vain 5-kertainen kliinisiin tilanteisiin verrattuna. Siksi yhteisvaikutuksen riski MRP:n, OCT1:n, P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa on annoksia 25 mg/m<sup>2</sup> käytettäessä epätodennäköinen *in vivo*. Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n kuljettajaproteiinin kanssa on mahdollinen, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

### Eliminaatio

Yhden tunnin aikana potilaille laskimoon annetun 25 mg/m<sup>2</sup> [<sup>14</sup>C]-kabatsitakseli-infuusion jälkeen noin 80 % annetusta annoksesta eliminoitui 2 viikon kuluessa. Kabatsitakseli erittyy pääasiassa ulosteeseen lukuisina metaboliitteina (76 % annoksesta), kun sitä vastoin munuaisten kautta kabatsitakselia ja sen metaboliitteja poistuu alle 4 %:sta annoksesta (2,3 % muuttumattomana lääketeineen virtsassa).

Kabatsitakselin puhdistuma plasmasta oli suuri 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> potilaalla, jonka kehon pinta-alan mediaani on 1,84 m<sup>2</sup>), ja sen terminaalinen puoliintumisaika oli pitkä (95 tuntia).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 70 potilaalle, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia (57 potilasta oli 65–75-vuotiaita ja 13 yli 75-vuotiaita), iän ei havaittu vaikuttavan kabatsitakselin farmakokinetiikkaan.

#### *Pediatriset potilaat*

Kabatsitakselin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kabatsitakseli eliminoituu pääasiassa maksametabolian kautta.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 43 maksan vajaatoimintaa sairastavaa syöpäpotilasta, lievän (kokonaisbilirubiini > 1 – ≤ 1,5 x normaaliarvon yläraja [ULN] tai ASAT > 1,5 x ULN) tai keskivaikean (kokonaisbilirubiini > 1,5 – ≤ 3,0 x ULN) maksan vajaatoiminnan ei todettu vaikuttavan kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurin siedetty kabatsitakseliannos (MTD) oli 20 mg/m<sup>2</sup> ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 mg/m<sup>2</sup>.

Kolmella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN) sairastavalla potilaalla havaittiin puhdistuman 39 %:n vähenemä verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin, mikä osoittaa, että vaikea maksan vajaatoiminta vaikuttaa jonkin verran kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurinta siedettyä kabatsitakseliannosta (MTD) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei varmistettu.

Turvallisuus- ja siedettävyystietojen perusteella kabatsitakseliannosta on pienennettävä potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4). Cabazitaxel Fresenius Kabi on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kabatsitakseli poistuu munuaisten kautta minimaalisesti (2,3 % annoksesta).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 170 potilaasta, joista 14 sairasti keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min). Analyysi osoitti, että lievä ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Tämä varmistettiin erillisessä vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli kiinteä syöpä ja normaali munuaisten toiminta (8 potilasta), keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (8 potilasta) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (9 potilasta) ja jotka saivat useita kabatsitakselisyklejä laskimonsisäisinä kertainfuusioina, joissa annos oli enintään 25 mg/m<sup>2</sup>.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta havaittiin koirilla kerta-annoksen, 5 päivän ajan tai viikoittaisen annon jälkeen kliinisiä altistustasoja pienemmän altistuksen yhteydessä, ja jotka voivat olla oleellisia kliinisessä käytössä, olivat maksan arteriolaarinen/periarteriolaarinen nekroosi, sappitehysten hyperplasia ja/tai maksasolunekroosi (ks. kohta 4.2).

Haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta havaittiin rotilla toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa kliinisiä altistustasoja suuremman altistuksen yhteydessä, ja jotka voivat olla oleellisia kliinisessä käytössä, olivat silmien häiriöt, joille oli tyypillistä mykiön subkapsulaaristen syiden turpoaminen/rappeuma. Nämä vaikutukset korjaantuivat osittain 8 viikon kuluessa.

Kabatsitakselilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kabatsitakseli ei indusoinut mutaatioita bakteerien mutageenisuustestissä (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen *in vitro* -kokeessa ihmisen lymfosyyteissä (se ei indusoinut rakenteellisia kromosomipoikkeamia, mutta lisäsi polyploidisten solujen määrää) ja se indusoi mikrotumien määrän lisääntymistä rotilla *in vivo* -kokeessa. Nämä genotoksisuutta koskevat havainnot (jotka perustuvat aneugeeniseen mekanismiin) ovat kuitenkin ominaisia yhdisteen farmakologiselle aktiivisuudelle (tubuliinin depolymerisaation estäminen).

Kabatsitakseli ei vaikuttanut hoitoa saaneiden urosrottien parittelukykyyn tai hedelmällisyyteen. Toistuvaa altistusta koskeneissa toksisuustutkimuksissa kuitenkin havaittiin rotilla kiveksissä rakkularauhasen rappeutumista ja siemenjohtimen surkastumista ja koirilla kivesten rappeutumista (minimaalinen epiteelisolujen nekroosi lisäkiveksessä). Eläimet altistettiin ihmisten kliinisesti oleellisia pitoisuuksia vastaaville tai sitä pienemmille annoksille kabatsitakselia.

Kabatsitakseli oli toksinen alkioille/sikiöille annosteltuna naarasrottien laskimoon kerran päivässä raskauspäivien 6–17 ajan. Tällä oli yhteys toksisuuteen emoille, ja se johti sikiöiden kuolemiin ja sikiöiden keskimääräisen painon laskuun, johon liittyi luuston luutumisen viivästyminen. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisesti oleellisia pitoisuuksia pienemmille kabatsitakseliannoksille.

Kabatsitakseli läpäisi rottien istukkaesteen.

Kabatsitakseli ja sen metaboliitit erittyvät rottaemojen maitoon määrinä, jotka ovat enimmillään 1,5 % annetusta annoksesta 24 tunnin aikana.

## Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnin mukaan kabatsitakselin käyttö ei aiheuta merkittävää riskiä vesistöille (ks. kohta 6.6, käyttämättömän lääkevalmisteiden hävittäminen).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 80  
Etanoli, vedetön  
Sitruunahappo

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

#### Avaamisen jälkeen

Injektio pullo t ovat kertakäyttöisiä, ja ne pitää käyttää heti avaamisen jälkeen. Jos injektio pulloa ei käytetä välittömästi, säilytys aika ja -olosuhteet käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla.

#### Lopullisen laimentamisen jälkeen infuusiopussissa tai -pullo ssa

Infuusioliuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 8 tuntia 15–30 °C:ssa (mukaan lukien 1 tunnin infuusi oaika) ja 48 tuntia jääkaapissa (mukaan lukien 1 tunnin infuusi oaika) PVC:tä sisältämättömässä infuusiopussissa/-pullo ssa.

Mikrobiologise lta kannalta infuusioliuos pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytys aika ja -olosuhteet käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

3 ml konsentraattia 6 ml:n kirkkaasta lasista (tyyppi I) valmistetussa putkimaisessa injektio pullo ssa, jossa on klooributyylikumitulppa (seerumi) ja oranssi alumiininen irti napsautettava (flip-off) päällyssinetti.

Yksi pakkaus sisältää yhden kertakäyttöisen injektio pullo n.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Cabazitaxel Fresenius Kabi -valmisteiden saa valmistaa ja antaa vain sytostaattien käsittelyyn koulutuksen saanut henkilökunta. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä valmistetta. Kabatsitaxeliliuosta, kuten kaikkia syöpälääkkeitä, on käsiteltävä ja se on valmistettava huolellisesti ottaen huomioon suojalaitteiden käyttö, henkilökohtaiset suojavälineet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat. Jos kabatsitaxeliliuos joutuu ihon kanssa kosketuksiin minkä

tahansa käsittelyvaiheen aikana, pese ihoalue heti huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos valmistetta pääsee limakalvoille, pese alue heti huolellisesti vedellä.

#### Valmistelu laskimoon antoa varten

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

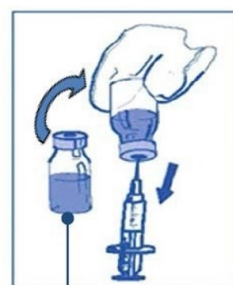
EI SAA yhdistää muihin kabatsitakselivalmisteisiin, joiden kabatsitakselipitoisuus on eri. Cabazitaxel Fresenius Kabi sisältää 20 mg/ml kabatsitakselia (annettavissa oleva tilavuus vähintään 3 ml).  
Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä, ja ne pitää käyttää välittömästi. Hävitä käyttämättä jäävä liuos.  
Määrättyyn annokseen voidaan tarvita useampia kuin yksi Cabazitaxel Fresenius Kabi -injektiopullo.

Infuusioliuosta valmistettaessa laimennus on tehtävä aseptisesti.

### Infuusioliuoksen valmistaminen

#### **Vaihe 1**

Vedä aseptisesti tarvittava tilavuus Cabazitaxel Fresenius Kabi -valmistetta (sisältää 20 mg/ml kabatsitakselia) mittaruiskuun, johon on kiinnitetty neula. Esimerkki: 45 mg:n kabatsitakseliannokseen tarvitaan 2,25 ml Cabazitaxel Fresenius Kabi -valmistetta.



Konsentraatti 20 mg/ml

#### **Vaihe 2**

Injisoi steriiliin PVC:tä sisältämättömään pussiin, jossa on joko 50 mg/ml (5 %) glukoosia tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia sisältävää infuusionestettä. Infuusioliuoksen pitoisuuden pitää olla 0,10–0,26 mg/ml.

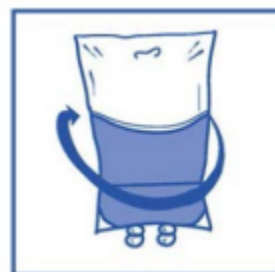


Tarvittava määrä konsentraattia

50 mg/ml (5 %) glukoosia tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia sisältävää infuusionestettä

#### **Vaihe 3**

Irrota ruisku, ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältöä keinuttelemalla sitä käsin. Infuusioliuos on kirkas, väritön liuos.



#### **Vaihe 4**

Valmis infuusioliuos pitää kaikkien parenteraalisten valmisteiden tavoin tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Infuusioliuos on ylikylläinen, joten se voi ajan kuluessa kiteytyä. Liuosta ei tällöin saa käyttää, vaan se on hävitettävä.



Infuusioliuos pitää käyttää välittömästi. Käytönaikainen säilytysaika voi kuitenkin olla pidempi kohdassa 6.3 mainituissa erityisolosuhteissa.

Annossa suositellaan käytettäväksi letkunsisäistä suodatinta, jonka nimellinen huokoskoko on 0,22 mikrometriä (eli 0,2 mikrometriä).

Kabatsitakselin valmistelussa ja annossa ei saa käyttää PVC:stä valmistettuja infuusiopakkauksia eikä polyuretaanista valmistettuja infuusiövälineitä.

Cabazitaxel Fresenius Kabi -valmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

Käyttämättä jäävä lääke sekä käyttökuntoon saattamisessa, laimentamisessa ja annossa käytetyt materiaalit on hävitettävä sytostaatteja koskevien sairaalan toimintaohjeiden mukaisesti sekä vaarallisen jätemateriaalin hävittämistä koskevan voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

39259

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.10.2022

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.2.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml av koncentratet innehåller 20 mg kabazitaxel.

En injektionsflaska med 3 ml koncentrat innehåller 60 mg kabazitaxel.

#### Hjälpämne med känd effekt

Produkten innehåller 395 mg/ml vattenfri etanol. Varje injektionsflaska à 3 ml innehåller således 1185 mg vattenfri etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en klar färglös till ljusgul lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cabazitaxel Fresenius Kabi i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av Cabazitaxel Fresenius Kabi bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter. Hjälpmedel och utrustning för behandling av allvarliga överkänslighetsreaktioner som hypotension och bronkospasm måste finnas tillgänglig (se avsnitt 4.4).

#### Premedicinering

Rekommenderad premedicinering ska ges senast 30 minuter före varje administration av kabazitaxel med följande intravenösa läkemedel för att minska risken och allvarlighetsgraden av överkänslighet:

- antihistamin (dexklorfeniramin 5 mg eller difenhydramin 25 mg eller liknande)
- kortikosteroid (dexametason 8 mg eller liknande), och
- H2-antagonist (ranitidin eller liknande) (se avsnitt 4.4).

Antiemetisk profylax rekommenderas och kan ges peroralt eller intravenöst efter behov.

Under hela behandlingen ska adekvat hydrering av patienten säkerställas för att förebygga komplikationer som njursvikt.



### Dosering

Den rekommenderade dosen av kabazitaxel är 25 mg/m<sup>2</sup> administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen.

### Dosjustering

Dosjustering bör göras om patienten erfar följande biverkningar (gradering enligt "Common Terminology Criteria" för biverkningar [CTCAE 4.0]):

Tabell 1- Rekommenderade dosändringar vid biverkningar hos patienter behandlade med kabazitaxel

<b>Biverkningar</b>	<b>Dosjustering</b>
Förlängd grad $\geq 3$ neutropeni (mer än en vecka) trots adekvat behandling inklusive G-CSF	Avvakta behandling tills neutrofilvärdet är $>1500$ celler/mm <sup>3</sup> , reducera sedan dosen av kabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup>
Febril neutropeni eller neutropen infektion	Avvakta behandling tills förbättring eller total symptomregress och tills neutrofilvärdet är $>1500$ celler/mm <sup>3</sup> , reducera sedan dosen av kabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup>
Grad $\geq 3$ diarré eller ihållande diarré trots adekvat behandling, inklusive vätske- och elektrolytersättning	Avvakta behandling tills förbättring eller total symptomregress, reducera sedan dosen av kabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup>
Grad $\geq 2$ perifer neuropati	Avvakta behandling tills förbättring, reducera sedan dosen av kabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup>

Om någon av dessa biverkningar kvarstår hos patient vid dosen 20 mg/m<sup>2</sup> kan ytterligare dosreduktion till 15 mg/m<sup>2</sup> eller avslutande av behandling övervägas. Det finns begränsad mängd data avseende patienter som fått lägre dos än 20 mg/m<sup>2</sup>.

### *Samtidig användning av andra läkemedel*

Samtidig användning av andra läkemedel som är potenta inducerare eller potenta hämmare av CYP3A ska undvikas. Om patienten behöver samtidig administrering av en potent CYP3A-hämmare bör en minskning med 25% av kabazitaxeldosen övervägas (se avsnitt 4.4. och 4.5).

### Särskilda patientgrupper

#### *Patienter med leverfunktionsnedsättning*

Kabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av kabazitaxel ska minskas till 20 mg/m<sup>2</sup> hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $>1$  till  $\leq 1,5$  gånger det övre normalvärdet (ULN) eller aspartataminotransferas (ASAT)  $> 1,5$  gånger det övre normalvärdet (ULN)).

Administrering av kabazitaxel ska ges med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion och övervakas noggrant med avseende på säkerhet.

Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin  $> 1,5$  till  $\leq 3,0$  gånger ULN), är den högsta tolererbara dosen (MTD) 15 mg/m<sup>2</sup>. Om behandling planeras för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska dosen av kabazitaxel inte överskrida 15 mg/m<sup>2</sup>. Det finns dock endast begränsade effektdata för denna dos.

Kabazitaxel ska inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 3$  gånger högre än ULN), (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

### *Patienter med njurfunktionsnedsättning*

Kabazitaxel utsöndras minimalt via njurarna. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med njurfunktionsnedsättning som inte kräver dialys. Patienter med mycket avancerad njursvikt (kreatininclearance (CLCR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ska på grund av deras tillstånd och med den begränsade mängd data som finns tillgänglig behandlas med försiktighet och övervakas noggrant under behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Äldre*

Ingen dosjustering rekommenderas vid användning av kabazitaxel hos äldre patienter (se också avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av kabazitaxel för en pediatrisk population. Säkerhet och effekt av kabazitaxel hos barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

### Administreringssätt

Cabazitaxel Fresenius Kabi är för intravenös användning.

För instruktioner om beredning och administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6. Infusionsbehållare av PVC och infusionsset av polyuretan ska inte användas.

Cabazitaxel Fresenius Kabi får inte blandas med några andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot kabazitaxel, mot andra taxaner, mot polysorbit 80 eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Neutrofilantal lägre än 1500/mm<sup>3</sup>.
- Gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 x ULN).
- Samtidig vaccination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Överkänslighetsreaktioner

Alla patienter ska premediceras innan initiering av kabazitaxel-infusion (se avsnitt 4.2).

Patienter ska observeras noga med avseende på överkänslighetsreaktioner, särskilt under första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan uppträda inom några minuter efter att infusionen med kabazitaxel påbörjats, därför ska hjälpmedel och utrustning för behandling av hypotension och bronkospasm finnas tillgänglig. Allvarliga reaktioner som kan inträffa omfattar generella hudutslag/erytem, hypotension och bronkospasm. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kräver att man omedelbart avbryter behandlingen med kabazitaxel och sätter in lämplig behandling. Patienter som har utvecklat en överkänslighetsreaktion ska avsluta behandlingen med kabazitaxel (se avsnitt 4.3).

### Benmargssuppression

Benmargssuppression som manifesterar sig som neutropeni, anemi, trombocytopeni eller pancytopeni kan inträffa. (se ”Risk för neutropeni” och ”Anemi” i avsnitt 4.4 nedan).

### Risk för neutropeni

Patienter som behandlas med kabazitaxel kan erhålla profylaktisk G-CSF-behandling i enlighet med ”American Society of Clinical Oncology” (ASCO) riktlinjer och/eller i enlighet med rådande riktlinjer på behandlande klinik, för att minska risken för, och hantera neutropena komplikationer (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Primärprofylax med G-CSF ska övervägas hos patienter med en hög riskprofil (ålder > 65 år, nedsatt allmäntillstånd, tidigare episoder av febril neutropeni, omfattande tidigare strålbehandling, dålig nutritionsstatus eller andra allvarliga sjukdomstillstånd) som ökar risken för komplikationer efter en långvarig neutropeni. Användning av G-CSF har visat sig begränsa förekomsten och svårighetsgraden av neutropeni.

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkningen av kabazitaxel (se avsnitt 4.8). Veckovis monitorering av komplett blodstatus är väsentlig under cykel 1 och därefter innan varje behandlingscykel så att dosen kan justeras om det behövs.

Dosen ska minskas vid febril neutropeni eller förlängd neutropeni trots korrekt behandling (se avsnitt 4.2).

Patienten kan återgå till behandling endast när neutrofilerna återgått till en nivå av  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (se avsnitt 4.3).

#### Gastrointestinal påverkan

Symtom som magsmärta och ömhet, feber, långvarig förstoppning, diarré med eller utan neutropeni, kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och ska undersökas och behandlas snabbt. Senareläggning av kabazitaxelbehandling eller avslutande av behandlingen kan vara nödvändig.

#### *Risk för illamående, kräkning, diarré och uttorkning*

Om patienter får diarré efter administrering av kabazitaxel kan de behandlas med vanliga läkemedel mot diarré. Åtgärder ska vidtas för att rehydrera patienten. Diarré kan förekomma mer frekvent hos patienter som fått buk- och bäckenbestrålning innan. Uttorkning är mer vanligt hos patienter från 65 år och uppåt. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att rehydrera patienterna samt övervaka och korrigera serumelektrolytnivåerna, främst kalium. Framflyttande av behandling eller dosreduktion kan vara nödvändigt vid diarré grad  $\geq 3$  (se avsnitt 4.2). Om patienter blir illamående eller kräks kan de behandlas med vanlig antiemetika.

#### *Risk för allvarliga gastrointestinala reaktioner*

Gastrointestinal (GI) blödning och perforation, tarmvred, kolit, med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med kabazitaxel (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som har en förhöjd risk att utveckla gastrointestinala komplikationer: patienter med neutropeni, äldre, samtidig behandling med NSAID, trombocyttaggregationshämmande behandling eller antikoagulationsbehandling och patienter med en tidigare anamnes på strålbehandling av bäckenet eller gastrointestinal sjukdom som sår och blödning.

#### Perifer neuropati

Fall av perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati (t ex parestesi, dysestesi) och perifer motorisk neuropati har observerats hos patienter som erhållit kabazitaxel. Patienter som behandlas med kabazitaxel ska rådask att informera sin läkare innan den fortsatta behandlingen om symtom på neuropati såsom smärta, brännande känsla, stickningar, domningar eller svaghet utvecklas. Läkaren ska utvärdera möjlig försämring av neuropatin innan varje behandling. Avvakta med behandlingen tills symtomen förbättrats. Dosen av kabazitaxel bör sänkas från  $25 \text{ mg/m}^2$  till  $20 \text{ mg/m}^2$  vid kvarvarande perifer neuropati grad  $\geq 2$  (se avsnitt 4.2).

#### Anemi

Anemi har observerats hos patienter som erhållit kabazitaxel (se avsnitt 4.8). Hemoglobin och hematokrit bör kontrolleras innan behandlingen med kabazitaxel samt om patienter uppvisar tecken eller symtom på anemi eller blodförlust. Försiktighet rekommenderas hos patienter med hemoglobin  $< 100 \text{ g/l}$  och nödvändiga åtgärder bör vidtas om kliniskt behov finns.

#### Risk för njursvikt

Njurpåverkan har rapporterats i samband med sepsis, allvarlig uttorkning p g a diarré, kräkning och obstruktiv uropati. Njursvikt med fall av fatal utgång har observerats. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att identifiera orsaken och ge patienten intensivvård om det inträffar.

Tillräcklig vätsketillförsel måste säkerställas under hela behandlingen med kabazitaxel. Patienten ska uppmärksammas på att omedelbart rapportera betydande ändringar av mängden daglig urin. Serumkreatinin ska mätas från start, vid varje räkning av blodceller och närhelst patienten rapporterar om en förändring i urinmängden. Behandling med kabazitaxel ska avslutas i händelse av försämring av njurfunktionen till njursvikt  $\geq \text{CTCAE } 4,0$  grad 3.

### Andningspåverkan

Interstitiell pneumoni/pneumonit och interstitiell lungsjukdom har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång (se avsnitt 4.8).

Om nya eller försämrade lungsymtom utvecklas ska patienten noga övervakas, snabbt undersökas och behandlas på lämpligt sätt. Avbrytande av kabazitaxelbehandlingen rekommenderas tills diagnos fastställs. Tidig användning av understödjande åtgärder kan hjälpa till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta kabazitaxelbehandlingen måste noga övervägas.

### Risk för hjärtarytmier

Hjärtarytmier har rapporterats, mest vanligt takykardi och förmaksflimmer (se avsnitt 4.8).

### Äldre

Det är mer sannolikt att äldre patienter ( $\geq 65$  år) upplever vissa biverkningar inklusive neutropeni och febril neutropeni (se avsnitt 4.8).

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Behandling med Cabazitaxel Fresenius Kabi är kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 3$  gånger ULN), (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Dosen ska reduceras till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 1$  till  $\leq 1,5$  gånger ULN eller ASAT  $> 1,5$  gånger ULN), (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Interaktioner

Samtidig behandling med potenta CYP3A-hämmare bör undvikas eftersom de kan öka plasmakoncentrationen av kabazitaxel (se avsnitt 4.2 och 4.5). Om samtidig administrering med en potent CYP3A-hämmare inte kan undvikas, ska en noggrann övervakning vad gäller toxicitet samt en dosreduktion av kabazitaxel övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig behandling med potenta CYP3A-inducerare ska undvikas eftersom det kan minska plasmakoncentrationen av kabazitaxel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 395 mg alkohol (etanol) per ml, vilket motsvarar 39,5% w/v. Mängden i en dos på 2,25 ml motsvarar 23 ml öl eller 9 ml vin.

En dos på 45 mg av detta läkemedel administrerat till en vuxen som väger 70 kg skulle resultera i en exponering för 12,7 mg/kg etanol, vilket kan orsaka en ökning av alkoholkoncentration i blodet (BAC) med cirka 2,12 mg/100 ml.

Den lilla mängd alkohol i detta läkemedel kommer inte att ha några märkbara effekter. Särskilda försiktighetsåtgärder måste dock tas i beaktande av högriskgrupper som patienter med leversjukdom, epilepsi och patienter med en historia av alkoholism.

### Preventivmetod

Män ska använda preventivmetoder under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling med kabazitaxel (se avsnitt 4.6).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*In vitro*-studier har visat att kabazitaxel främst metaboliseras via CYP3A (80-90%) (se avsnitt 5.2).

### CYP3A-hämmare

Upprepad dosering av ketokonazol (400 mg en gång dagligen), en potent CYP3A-hämmare, resulterade i en minskning med 20% av kabazitaxels clearance motsvarande en ökning med 25% i AUC. Därför ska samtidig användning av potenta CYP3A-hämmare (t ex ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, vorikonazol) undvikas eftersom en ökning i plasmakoncentrationen av kabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig administrering av aprepitant, en måttlig CYP3A-hämmare, hade ingen effekt på kabazitaxels clearance.

#### CYP3A-inducerare

Upprepad administrering av rifampicin (600 mg en gång dagligen), en potent CYP3A-inducerare, resulterade i en ökning av kabazitaxels clearance med 21% motsvarande en minskning av AUC med 17%. Därför ska samtidig användning av potenta CYP3A-inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) undvikas eftersom en minskning i plasmakoncentrationen av kabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4). Vidare ska patienterna avstå från att ta Johannesört.

#### OATP1B1

Kabazitaxel har *in vitro* visat sig hämma transportproteinet OATP1B1, Organic anion transporting peptide. Det finns en möjlig risk för interaktion med OATP1B1 substrat (t ex statiner, valsartan, repaglinid), särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionens avslut. Ett tidsintervall på 12 timmar innan infusion och minst tre timmar efter avslutad infusion rekommenderas innan administrering av OATP1B1 substrat.

#### Vaccinationer

Administrering av levande eller försvagade vacciner till patienter immunosupprimerade genom kemoterapi, kan resultera i fatala infektioner. Vaccination med levande försvagade vacciner ska undvikas hos patienter som får kabazitaxel. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan ges men svaret på en sådan vaccinering kan vara försvagat.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Preventivmetod

På grund av den genotoxiska risken med kabazitaxel (se avsnitt 5.3) ska män använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling med kabazitaxel.

#### Graviditet

Det finns ingen information beträffande användningen av kabazitaxel hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid, för modern, toxiska doser (se avsnitt 5.3) och att kabazitaxel passerar placentabariären (se avsnitt 5.3). Som med andra cytotoxiska läkemedel kan kabazitaxel orsaka fosterskador hos gravida kvinnor som exponerats. Kabazitaxel är inte avsett för användning till kvinnor.

#### Amning

Tillgängliga farmakokinetiska data från djurstudier har visat att kabazitaxel och dess metaboliter utsöndras i modersmjölk (se avsnitt 5.3).

#### Fertilitet

Djurstudier har visat att kabazitaxel påverkar reproduktionssystemet hos hanråttor och hundar utan någon funktionell påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Med tanke på de farmakologiska effekterna av taxaner, deras genotoxiska potential genom en aneugen mekanism och klasseffekt på fertilitet i djurstudier kan påverkan på manlig fertilitet inte uteslutas hos människa.

Män som behandlas med kabazitaxel bör söka rådgivning om att spara sperma innan behandling.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Kabazitaxel har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom det kan orsaka trötthet och yrsel. Patienter ska rådask till att inte framföra fordon eller använda maskiner om de känner av dessa biverkningar under behandlingen.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten vid användning av kabazitaxel tillsammans med prednison eller prednisolon har utvärderats i tre randomiserade, öppna, kontrollerade studier (TROPIC, PROSELICA och CARD) med totalt 1092 patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som behandlats med 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaxel en gång var tredje vecka. Patienterna fick i medeltal 6 till 7 cykler med kabazitaxel. Incidensen från den poolade analysen av dessa tre studier presenteras nedan och i tabellistan.

De vanligaste biverkningarna vad gäller alla grader var anemi (99,0%), leukopeni (93,0%), neutropeni (87,9%), trombocytopeni (41,1%), diarré (42,1%), trötthet (25,0%) och asteni (15,4%). De vanligaste grad  $\geq 3$  biverkningarna förekommande hos minst 5% av patienterna var neutropeni (73,1%), leukopeni (59,5%), anemi (12,0%), febril neutropeni (8,0%) och diarré (4,7%).

Utsättning av läkemedel pga. biverkningar skedde i liknande utsträckning i de tre studierna (18,3% i TROPIC, 19,5% i PROSELICA och 19,8% i CARD) hos patienter som fick kabazitaxel. Den vanligaste biverkningen (> 1,0%) som ledde till att man slutade med kabazitaxel var hematuri, trötthet och neutropeni.

### Lista med biverkningar i tabellformat

Biverkningar är listade i tabell 2 enligt MedDRA-terminologin (organklass och frekvens). Inom varje frekvensgrupp är biverkningar presenterade i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Allvarlighetsgraden hos biverkningarna är graderade enligt CTCAE 4.0 (grad  $\geq 3 = G \geq 3$ ).

Frekvenserna baseras på alla grader och är definierade som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Rapporterade biverkningar och hematologiska avvikelser med kabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon från poolad analys (n=1092).

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septisk chock			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulit			8 (0,7)	3 (0,3)
	Urinvägsinfektion		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influensa		22 (2,0)		0
	Cystit		22 (2,0)		2 (0,2)
	Övre luftvägsinfektion		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidainfektion		11 (1,0)		1 (<0,1)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni <sup>a*</sup>	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemi <sup>a</sup>	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeni <sup>a</sup>	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopeni <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febril neutropeni		87 (8,0)		87 (8,0)
Immunsystemet	Överkänslighet			7 (0,6)	0

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehydrering		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykemi		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemi			8 (0,7)	2 (0,2)
Psykiska störningar	Sömnlöshet		45 (4,1)		0
	Ångest		13 (1,2)		0
	Konfusion		12 (1,1)		2 (0,2)
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi		64 (5,9)		0
	Smakstörning		56 (5,1)		0
	Perifer neuropati		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifer sensorisk neuropati		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropati			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesi		46 (4,2)		0
	Hypoestesi		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Yrsel		63 (5,8)		0
	Huvudvärk		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargi		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ischias			9 (0,8)	1 (<0,1)
Ögon	Konjunktivit		11 (1,0)		0
	Ökat tårflöde		22 (2,0)		0
Öron och balansorgan	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Hjärtat *	Förmaksflimmer		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardi		11 (1,0)		1 (<0,1)
Blodkärl	Hypotension		38 (3,5)		5 (0,5)
	Djup ventrombos		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertension		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatisk hypotension			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Rodnad		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Vallningar			9 (0,8)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd		97 (8,9)		9 (0,8)
	Hosta		79 (7,2)		0
	Smärta i munhåla och svalg		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pneumoni		26 (2,4)		16 (1,5)
	Lungemboli		30 (2,7)		23 (2,1)
Magtarmkanalen	Diarré	460 (42,1)			51 (4,7)
	Illamående	347 (31,8)			14 (1,3)
	Kräkning	207 (19,0)			14 (1,3)
	Förstoppning	202 (18,5)			8 (0,7)
	Magsmärta		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsi		53 (4,9)		0
	Övre magsmärtor		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Hemorroider		22 (2,0)		0
	Gastroesofagal refluxsjukdom		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Rektalblödning		14 (1,3)		4 (0,4)
	Muntorrhet		19 (1,7)		2 (0,2)
	Bukspänning		14 (1,3)		1 (<0,1)

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
	Stomatit		46 (4,2)		2 (0,2)
	Tarmvred*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrit			10 (0,9)	0
	Kolit*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinal perforation			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Gastrointestinal blödning			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Hud och subkutan vävnad	Alopecia		80 (7,3)		0
	Torr hud		23 (2,1)		0
	Erytem			8 (0,7)	0
	Nagelbesvär		18 (1,6)		0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	166 (15,2)			24 (2,2)
	Ledvärk		88 (8,1)		9 (0,8)
	Smärta i extremiteterna		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskelspasmer		51 (4,7)		0
	Myalgi		40 (3,7)		2 (0,2)
	Muskuloskeletala bröstsmärta		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskelsvaghet		31 (2,8)		1 (0,2)
	Flanksmärta		17 (1,6)		5 (0,5)
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt		21 (1,9)		14 (1,3)
	Njursvikt			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuri		52 (4,8)		0
	Renal kolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuri	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakiuri		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefros		25 (2,3)		13 (1,2)
	Urinretention		36 (3,3)		4 (0,4)
	Urininkontinens		22 (2,0)		0
	Ureteral obstruktion			8 (0,7)	6 (0,5)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bäckensmärta		20 (1,8)		5 (0,5)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteni	227 (20,8)			32 (2,9)
	Feber		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifert ödem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Slemhinneinflammation		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Smärta		36 (3,3)		7 (0,6)
	Bröstsmärta		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödem			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Frossa		12 (1,1)		0
	Sjukdomskänsla		21 (1,9)		0



Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
Undersökningar	Viktminskning		81 (7,4)		0
	Ökade nivåer aspartataminotransferas		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Transaminasstegring			7 (0,6)	1 (<0,1)

<sup>a</sup> baserat på laboratorievärden

\* se avsnitt nedan för mer information

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Neutropeni och associerade kliniska händelser*

Användningen av G-CSF har visat sig minska incidensen och allvarlighetsgraden av neutropeni (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Incidensen av grad  $\geq 3$  neutropeni baserad på laboratoriedata varierade mellan 44,7% och 76,7% beroende på användning av G-CSF, där användning av G-CSF-profylax gav den lägsta rapporterade incidensen. På samma sätt varierade incidensen av grad  $\geq 3$  febril neutropeni från 3,2% till 8,6%.

Neutropena komplikationer (inklusive febril neutropeni, neutropena infektioner/sepsis och neutropenkolit) vilka i några fall resulterade i dödsfall, rapporterades hos 4,0% av patienterna när primär G-CSF- profylax användes och hos 12,8% av övriga patienterna.

#### *Hjärtpåverkan och arytmier*

I den poolade analysen rapporterade 5,5% av patienterna hjärt-kärlhändelser av vilka 1,1% hade grad  $\geq 3$  hjärtarytmier. Incidensen för takykardi vid kabazitaxelbehandling var 1,0%, färre än 0,1% av dessa händelser var grad  $\geq 3$ . Incidensen för förmaksflimmer var 1,3%. Hjärtsvikt rapporterades för 2 patienter (0,2%), ett av dessa fall resulterade i dödlig utgång. Fatalet kammarflimmer rapporterades hos 1 patient (0,3%), och hjärtstillestånd hos 3 patienter (0,5%). Ingen av dessa händelser ansågs vara relaterad till kabazitaxel enligt provaren.

#### *Hematuri*

Hematuri (alla grader) observerades hos 18,8% vid dosen 25 mg/m<sup>2</sup> i den poolade analysen (se avsnitt 5.1). Dokumenterade förväxlingsfaktorer (confounding causes) såsom sjukdomsprogression, instrumentering, infektion eller behandling med antikoagulantia/NSAID/acetylsalicylsyra identifierades i nästan hälften av fallen.

#### *Andra laboratorieavvikelser*

I den poolade analysen var incidensen av grad  $\geq 3$  anemi samt ökade nivåer ASAT, ALAT och bilirubin baserat på laboratorieavvikelser 12,0%, 1,3%, 1,0% respektive 0,5%.

#### *Gastrointestinal påverkan*

Kolit (inklusive enterokolit och neutropen enterokolit) och gastrit har observerats. Gastrointestinal blödning och gastrointestinal perforation, och tarmvred (intestinal obstruktion) har också rapporterats (se avsnitt 4.4).

#### *Andningspåverkan*

Fall av interstitiell pneumoni/pneumonit och interstitiell lungsjukdom, ibland fatal, har rapporterats med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) (se avsnitt 4.4).

#### *Påverkan på njurar och urinvägar*

Strålningsinducerad cystit ("radiation recall fenomen") inklusive hemorragisk cystit, rapporterades som mindre vanliga biverkningar.

## Pediatrisk population

Se avsnitt 4.2.

## Speciella patientgrupper

### *Äldre*

Av de 1092 patienter som behandlades med kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> i prostatacancerstudierna var 755 patienter 65 år eller äldre inklusive 238 patienter som var äldre än 75 år. Följande icke-hematologiska biverkningar rapporterades med en frekvens  $\geq 5\%$  högre hos patienter 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter: trötthet (33,5% jämfört med 23,7%), asteni (23,7% jämfört med 14,2%), förstoppning (20,4% jämfört med 14,2%) och dyspné (10,3% jämfört med 5,6%). Neutropeni (90,9% jämfört med 81,2%) och trombocytopeni (48,8% jämfört med 36,1%) var också 5% högre hos patienter 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Grad  $\geq 3$  neutropeni och febril neutropeni rapporterades med de största skillnaderna mellan båda åldersgrupperna (14% respektive 4% högre frekvens hos patienter  $\geq 65$  år jämfört med patienter  $<65$  år) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen känd antidot till kabazitaxel. Förväntade komplikationer vid överdos torde vara försämring av biverkningarna som benmärgssuppression och gastrointestinal påverkan. I fall av överdos ska patienten behandlas på en specialiserad enhet och övervakas noggrant. Patienterna bör erhålla terapeutiskt G-CSF så snart som möjligt efter att överdoseringen upptäckts. Övriga adekvata symtomatiska åtgärder bör initieras.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska ämnen, Taxaner ATC-kod: L01CD04

#### Verkningsmekanism

Kabazitaxel är ett antineoplastiskt ämne som verkar genom att lösa upp det mikrotubulära nätverket i cellerna. Kabazitaxel binder sig till tubulin och gynnar hopsättande av tubulin i mikrotubuli medan det samtidigt hämmar dess demontering. Detta leder till stabilisering av mikrotubuli vilket resulterar i en hämning av cellfunktioner i mitos- och interfase.

#### Farmakodynamisk effekt

Kabazitaxel har demonstrerat ett brett spektrum av antitumorala effekter mot avancerade humana tumörer transplanterade till möss. Kabazitaxel är aktivt hos docetaxelkänsliga tumörer. Dessutom har kabazitaxel visat aktivitet i tumörmodeller som är okänsliga för kemoterapi, inklusive docetaxel.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten med kabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon har utvärderats i en randomiserad öppen, internationell multicenter fas III-studie (EFC6193) hos patienter med kastrationsresistent metastatisk prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxel.

Total överlevnad (overall survival, OS), var den primära endpointen för effekt i studien. Sekundära endpoints inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) [definierad som tid från randomisering till tumörprogression, progression av prostata specifikt antigen (PSA) och tilltagande smärta eller död oavsett anledning, beroende på vad som inträffar först] , tumorsvarsfrekvens (tumour response rate) baserat på "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" (RECIST), PSA-progression (definierad som  $\geq 25\%$  ökning eller  $> 50\%$  av vardera PSA non-responders eller responders), PSA-svar (minskning av PSA-nivåer i serum med åtminstone 50%), smärtprogression [ utredd genom användandet av PPI-skalan (Present Pain Intensity), från McGill-Melzack frågeformulär och Analgesic Score (AS)] och smärtsvar (definierat som en 2 poängs större reduktion från median baslinjen i PPI-skalan med ingen samtidig ökning i AS eller reduktion på  $\geq 50\%$  av användning av analgetika från baslinjemedelvärde men ingen samtidig ökning av smärtan).

Totalt 755 patienter randomiserades till att få antingen kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> intravenöst var tredje vecka i maximalt 10 cykler tillsammans med peroralt prednison eller prednisolon 10 mg dagligen (n=378) eller att erhålla mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> intravenöst var tredje vecka under maximalt 10 cykler tillsammans med peroralt prednison eller prednisolon 10 mg dagligen (n=377).

Denna studie inkluderade patienter över 18 år med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer antingen mätbar via RECIST-kriterierna eller icke mätbar sjukdom med ökande PSA nivåer eller framträdande av nya lesioner och med utförandestatus 0 till 2 enligt "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) Patienterna skulle ha neutrofiler  $> 1500/\text{mm}^3$ , blodplättar  $> 100\ 000/\text{mm}^3$ , hemoglobin  $> 10\text{g/dl}$ , kreatinin  $< 1,5 \times \text{ULN}$ , totalbilirubin  $< 1 \times \text{ULN}$  samt ASAT och ALAT  $< 1,5 \times \text{ULN}$ .

Patienter med en anamnes på hjärtsvikt eller hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna eller patienter med okontrollerad hjärtarytmi, angina pectoris och/eller hypertension, var inte inkluderade i studien.

Demografi, inklusive ålder, ras och ECOG utförandestatus (0 till 2) var balanserad mellan behandlingsarmarna. I kabazitaxel-gruppen var medelvärdet för ålder 68 år (46-92) och rasfördelningen var 83,9% kaukasier, 6,9% asiater/orientaler, 5,3% svarta och 4% övriga.

Medianantalet cykler var 6 i kabazitaxel-gruppen och 4 i mitoxantron-gruppen. Antalet patienter som fullföljde studiebehandlingen (10 cykler) var 29,4% kabazitaxel-gruppen jämfört med 13,5% i jämförelsegruppen.

Total överlevnad var signifikant längre med kabazitaxel jämfört med mitoxantron (15,1 månader jämfört med 12,7) med en 30%-ig reduktion i risk för död jämfört med mitoxantron (se tabell 3 och figur 1).

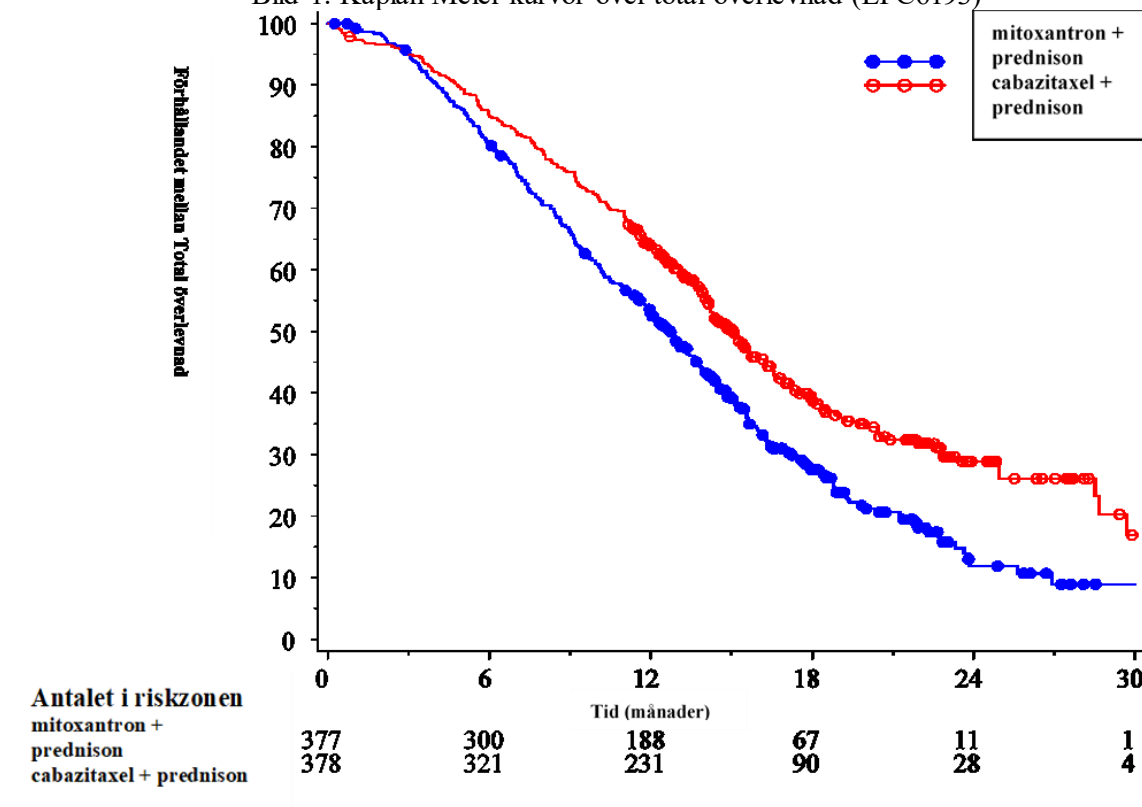
En subgrupp med 59 patienter fick en kumulativ dos av docetaxel på  $< 225 \text{ mg/m}^2$  innan (29 patienter i kabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabell 3. Effekt av kabazitaxel i studie EFC6193 vid behandling av patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer.

	<b>Kabazitaxel + prednison n=378</b>	<b>mitoxantron + prednison n=377</b>
<b>Total överlevnad</b>		
Antal patienter med dödsfall (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Medianöverlevnad (månader) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Hazard Ratio (HR) <sup>1</sup> (95% CI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-värde	$< 0,0001$	

<sup>1</sup>HR uppskattat genom användandet av Cox modell; ett hazard ratio på mindre än 1 ger fördel till kabazitaxel.

Bild 1: Kaplan Meier kurvor över total överlevnad (EFC6193)



Det fanns en förbättring i PFS i kabazitaxel-armen jämfört med mitoxantron-armen, 2,8 (2,4-3,0) månader jämfört med 1,4 (1,4-1,7), HR (95% CI) 0,74 (0,64-0,86),  $p < 0,0001$ .

Det fanns en signifikant högre tumörsvarfsfrekvens; 14,4% (95% CI: 9,6-19,3) hos patienter i kabazitaxel-armen jämfört med 4,4% (95% CI: 1,6-7,2) för patienterna i mitoxantron-armen,  $p = 0,0005$ .

Sekundära endpoints med avseende på PSA var positiva i kabazitaxel-armen. Det fanns en mediantid till progression för PSA på 6,4 månader (95% CI: 5,1-7,3) för patienter i kabazitaxel -armen jämfört med 3,1 månader (95% CI: 2,2-4,4) i mitoxantron-armen, HR 0,75 månader (95% CI: 0,63-0,90),  $p = 0,0010$ . PSA-svar sågs hos 39,2% av patienterna i kabazitaxel -armen (95% CI: 33,9-44,5) jämfört med 17,8% av patienterna som fick mitoxantron (95% CI: 13,7-22,0),  $p = 0,0002$ .

Det fanns ingen statistisk skillnad mellan behandlingsarmarna vad gäller smärtprogression och smärt svar. I en likvärdig (non-inferiority) multicenter, multinationell, randomiserad öppen fas III studie (EFC11785), behandlades 1200 patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. De randomiserades till att få antingen kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> (n=602) eller 20 mg/m<sup>2</sup> (n=598). Total överlevnad (OS) var den primära effekt-endpointen.

Studien uppnådde sitt primära mål att visa på likvärdighet (non-inferiority) med kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> i jämförelse med 25 mg/m<sup>2</sup> (se tabell 4). En statistiskt signifikant högre procentandel ( $p < 0,001$ ) av patienterna visade ett PSA-svar i gruppen med 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9%) jämfört med gruppen 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5%). En statistisk signifikant högre risk för PSA progression hos patienter med dosen 20 mg/m<sup>2</sup> jämfört med 25 mg/m<sup>2</sup> observerades. (HR 1,195; 95% CI: 1,025-1,393). Det var ingen statistisk skillnad avseende de andra sekundära endpoints (progressionsfri överlevnad (PFS), tumör och smärtrespons, tumör och smärt progression och fyra underkategorier av FACT-P).

Tabell 4 - Total överlevnad i studie EFC11785, kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> armen jämfört med kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>-armen (Intent-to-treat analys) – Effekt är primärt effektmått

	<b>CBZ20+PRED n=598</b>	<b>CBZ25+PRED n=602</b>
<b>Total överlevnad</b>		
Antal dödsfall, n (%)	497 (83,1%)	501 (83,2%)
Medianöverlevnad (95% CI) (månader)	13,4 (12,19 till 14,88)	14,5 (13,47 till 15,28)
Hazard Ratio <sup>a</sup>		
versus CBZ25+PRED	1,024	-
1-sidig 98,89% UCI	1,184	-
1-sidig 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=Kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednison/Prednisolon  
 CI=konfidensintervall, LCI=nedre gräns i konfidensintervallet, UCI= övre gräns i konfidensintervallet  
<sup>a</sup> Hazard ratio uppskattat genom användandet av ”Cox Proportional Hazards regression modell”. Ett hazard ratio < 1 indikerar en lägre risk med Kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> jämfört med 25 mg/m<sup>2</sup>.

Säkerhetsprofilen för kabazitaxel med dosen 25 mg/m<sup>2</sup> observerades i studie EFC11785 var kvalitativt och kvantitativt liknande den som sågs i studie EFC6193. Studie EFC11785 visade en bättre säkerhetsprofil för kabazitaxel med dosen 20 mg/m<sup>2</sup>.

Tabell 5 – Summering av säkerhetsdata för kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> armen jämfört med kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> armen i studie EFC11785

	<b>_CBZ20+PRED</b> <b>n=580</b>	<b>CBZ25+PRED</b> <b>n=595</b>
Median antal cykler/ median behandlingstid	6/ 18 veckor	7/ 21 veckor
Antal patienter med dosreduktion n (%)	Från 20 till 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0%) Från 15 till 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6%)	Från 25 till 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5%) Från 20 till 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2%) Från 15 till 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2%)
<b>Alla grader av biverkningar<sup>a</sup> (%)</b>		
Diarré	30,7	39,8
Illamående	24,5	32,1
Fatigue	24,7	27,1
Hematuri	14,1	20,8
Asteni	15,3	19,7
Minskad aptit	13,1	18,5
Kräkningar	14,5	18,2
Förstoppning	17,6	18,0
Ryggsmärta	11,0	13,9
Klinisk neutropeni	3,1	10,9
Urinvägsinfektion	6,9	10,8
Perifer sensorisk neuropati	6,6	10,6
Dysgeusi	7,1	10,6
<b>Grad ≥ 3 biverkningar<sup>b</sup> (%)</b>		
Klinisk neutropeni	2,4	9,6
Febril neutropeni	2,1	9,2
<b>Hematologiska avvikelser<sup>c</sup> (%)</b>		
Grad ≥ 3 neutropeni	41,8	73,3
Grad ≥ 3 anemi	9,9	13,7
Grad ≥ 3 trombocytopeni	2,6	4,2

CBZ20=Kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=Kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednison/Prednisolon

<sup>a</sup> Alla grader biverkningar med en incidens högre än 10%

<sup>b</sup> Grad ≥ 3 biverkningar med en incidens högre än 5%

<sup>c</sup> Baserat på laboratorievärden

I en prospektiv, multinationell, randomiserad, aktivt kontrollerad och öppen fas IV-studie (LPS14201/CARD-studie) randomiserades 255 patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), som tidigare behandlats i valfri ordning med en docetaxelbehandling och med ett AR-riktat läkemedel (abirateron eller enzalutamid, med sjukdomsprogression inom 12 månader efter behandlingsstart) till att få antingen kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka plus prednison/prednisolon 10 mg dagligen (n = 129) eller AR-riktade läkemedel (abirateron 1000 mg en gång dagligen plus prednison/prednisolon 5 mg två gånger dagligen eller enzalutamid 160 mg en gång dagligen) (n = 126). Radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS) som definierats av Prostatacancer Working Group-2 (PCWG2) var den primära slutpunkten. Sekundära slutpunkter inkluderade total överlevnad, progressionsfri överlevnad, PSA-respons och tumörrespons. Demografi och sjukdomsegenskaper balanserades mellan behandlingsarmarna. Vid baslinjen var den totala medianåldern 70 år, 95% av patienterna hade en ECOG PS på 0 till 1 och medianvärdet av Gleasonsumman var 8. Sextio procent (61%) av patienterna behandlades tidigare med ett AR-riktat medel efter att tidigare behandlats med docetaxel.

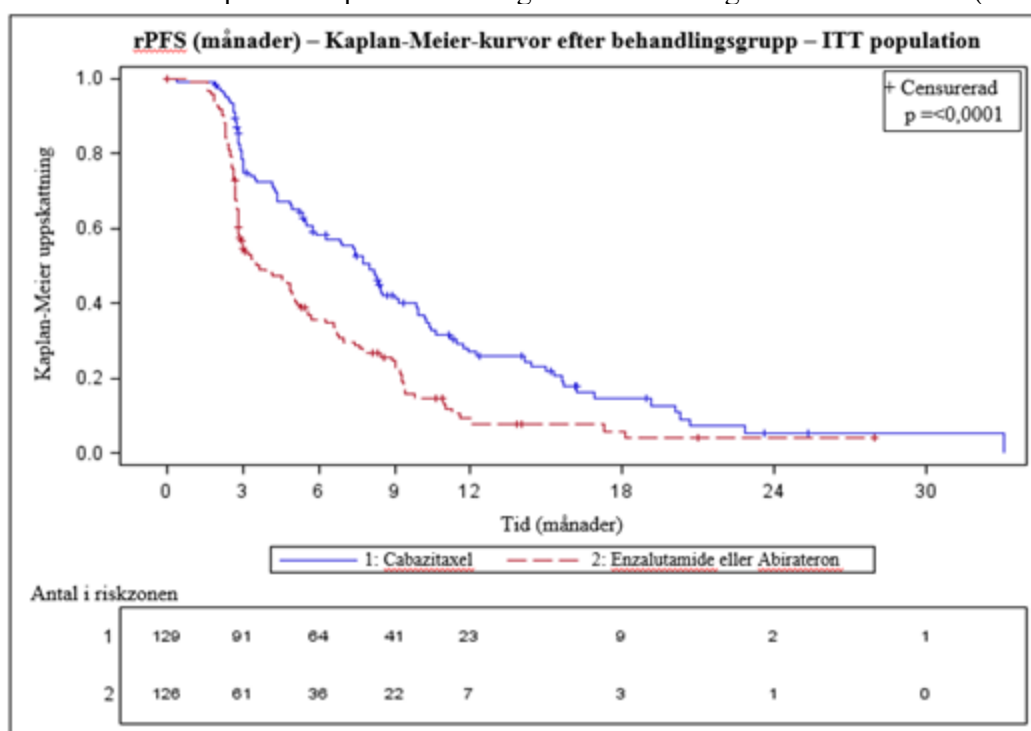
Studien nådde sin primära slutpunkt: rPFS var signifikant längre med kabazitaxel jämfört med AR-riktat läkemedel (8,0 månader respektive 3,7 månader), med en 46% reduktion av risken för radiografisk progression jämfört med AR-riktat läkemedel (se tabell 6 och figur 2).

Tabell 6 – Effekt av kabazitaxel i CARD-studien vid behandling av patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer ('intent-to-treat' analys) - Radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPES).

	Kabazitaxel + prednison/prednisolon + G-CSF n=129	AR-riktat läkemedel: Abirateron + prednison/prednisolon eller Enzalutamid n=126
Antal händelser vid slutdatumet (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Medianvärde rPFS (månader) (95% KI)	8,0 (5,7 to 9,2)	3,7 (2,8 to 5,1)
Hazard Ratio (HR) (95% KI)		0,54 (0,40 to 0,73)
p-värde <sup>1</sup>		< 0,0001

<sup>1</sup>stratifierat log-rank-test, signifikansströskel = 0,05

Bild 2 - Primär slutpunkt: Kaplan-Meier-diagram över radiologiskt verifierad PFS (ITT-population)



Skalstrecken indikerar censurerade data.

Planerade undergruppsanalyser för rPFS baserat på stratifieringsfaktorer vid randomisering gav ett riskförhållande på 0,61 (95% KI: 0,39 till 0,96) hos patienter som fick ett tidigare AR-riktat läkemedel före docetaxel och ett riskförhållande på 0,48 (95% KI: 0,32 till 0,70) hos patienter som fick ett tidigare AR-riktat läkemedel efter docetaxel.

Kabazitaxel var statistiskt överlägsen de AR-riktade komparatorerna för var och en av de alfa-skyddade viktiga sekundära slutpunkterna inklusive total överlevnad (13,6 månader för kabazitaxel-armen jämfört med 11,0 månader för AR-riktade läkemedelsarmen, HR 0,64, 95% KI: 0,46 till 0,89;  $p = 0,008$ ), progressionsfri överlevnad (4,4 månader för kabazitaxel-armen kontra 2,7 månader för AR-riktade läkemedelsarmen, HR 0,52; 95% KI: 0,40 till 0,68), bekräftat PSA-svar (36,3% för kabazitaxel-armen kontra 14,3% för AR-riktade läkemedelsarmen,  $p = 0,0003$ ) och bästa tumörsvar (36,5% för kabazitaxel-armen kontra 11,5% för AR-riktade läkemedelsarmen,  $p = 0,004$ ).

Säkerhetsprofilen för kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> observerad i CARD-studien var likvärdig med den som observerades i TROPIC- och PROSELICA-studier (se avsnitt 4.8). Förekomsten av grad  $\geq 3$  biverkningar var 53,2% i kabazitaxel-armen jämfört med 46,0% i den AR-riktade läkemedelsarmen. Förekomsten av grad  $\geq 3$  allvarliga biverkningar var 31,7% i kabazitaxel-armen jämfört med 37,1% i AR-riktade läkemedelsarmen. Förekomsten av patienter som permanent avbröt studiebehandlingen på grund av biverkningar var 19,8% i kabazitaxel-armen jämfört med 8,1% i AR-riktade läkemedelsarmen. Förekomsten av patienter som hade en biverkning som ledde till dödlig utgång var 5,6% i kabazitaxel-armen jämfört med 10,5% i den AR-riktade läkemedelsarmen.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för kabazitaxel för alla grupper av den pediatrika populationen för indikationen prostatacancer (se avsnitt 4.2 för information angående pediatrik användning).

Kabazitaxel utvärderades i en öppen multicenter fas 1/2 studie med totalt 39 pediatrika patienter (i åldrarna 4 till 18 år i fas 1 delen och mellan 3 till 16 år i fas 2 delen av studien). I fas 2 visade inte kabazitaxel någon effekt som monoterapi i dosen 30 mg/m<sup>2</sup> hos den pediatrika populationen med återkommande eller refraktärt diffusa infiltrerade pontinegliom” (DIPG) och höggradigt gliom (HGG).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

En populationskinetisk analys utfördes hos 170 patienter inkluderande patienter med avancerade solida tumörer (n=69), metastatisk bröstcancer (n=34) och metastatisk prostatacancer (n=67). Dessa patienter erhöll kabazitaxel i doser mellan 10 och 30 mg/m<sup>2</sup> veckovis eller var tredje vecka.

#### Absorption

Efter 1 timmes intravenös infusion med 25 mg/m<sup>2</sup> kabazitaxel hos patienter med metastatisk prostatacancer (n=67), var C<sub>max</sub> 226 ng/ml (variationskoefficient (CV): 107%) och nåddes i slutet av 1- timmes infusionen (T<sub>max</sub>). Medelvärdet för AUC var 991 ng.h/ml (CV: 34%).

Ingen större avvikelse i dosproportionaliteten observerades från 10 till 30 mg/m<sup>2</sup> hos patienter med avancerade solida tumörer (n=126).

#### Distribution

Distributionsvolymen (V<sub>ss</sub>) var 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> för en patient med en median kroppsytta på 1,84 m<sup>2</sup>) vid steady state.

In vitro är bindningen av kabazitaxel till humana serumproteiner 89-92% och var inte mättnadsbar upp till 50,000 ng/ml, vilket täcker den maximala koncentrationen man sett i kliniska studier. Kabazitaxel binds främst till humant serumalbumin (82%) och lipoproteiner (87,9% för HDL, 69,8% för LDL och 55,8% för VLDL). Blod-till-plasma koncentrationsförhållandet i humant blod in vitro sträckte sig från 0,90 till 0,99 vilket indikerar att kabazitaxel var likvärdigt distribuerat mellan blod och plasma.

#### Biotransformation

Kabazitaxel metaboliseras framför allt i levern (> 95%), främst via CYP3A isoenzymer (80%-90%). Kabazitaxel är det ämne som främst cirkulerar i humanplasma. Sju metaboliter har detekterats i plasma (varav 3 aktiva metaboliter som härrör från O-demetylering), varav den främsta svarar för 5% av exponeringen. Omkring 20 metaboliter av kabazitaxel utsöndras genom urin och avföring.

Grundat på *in vitro*-studier är den potentiella risken för inhibering genom kabazitaxel, vid kliniskt relevanta koncentrationer, möjlig hos läkemedel som främst är substrat för CYP3A. En klinisk studie har dock visat att kabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> administrerat som en 1-timmes infusion) inte påverkade plasmanivåerna av midazolam, ett testsubstrat för CYP3A. Vid terapeutiska doser förväntas inte att samtidig administrering med CYP3A-substrat och kabazitaxel har någon klinisk påverkan.

Det ingen potentiell risk för inhibering av läkemedel som är substrat för andra CYP enzymer (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 och 2D6) och ingen möjlig risk för att kabazitaxel inducerar läkemedel som är substrat av CYP1A, CYP2C9 och CYP3A. Kabazitaxel hindrade inte den huvudsakliga biotransformationsvägen av warfarin till 7-hydroxiwarfarin *in vitro*, vilken medieras via CYP2C9. Ingen farmakokinetisk interaktion mellan kabazitaxel och warfarin förväntas *in vivo*.



*In vitro* hämmade kabazitaxel inte Multidrog-Resistenta Proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller Organiska Katjon transportörer (OCT1). Kabazitaxel hämmade transporten av P-glykoproteiner (PgP) (digoxin, vinblastin), Bröstcancer-Resistenta- Proteiner (BCRP) (metotrexate) och Organiska Anjon Transport Polypeptider (OATP1B3) (CCK8) vid koncentrationer på minst 15 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Den inhiberade transporten av OATP1B1 (östradiol-17 $\beta$ -glukuronid) vid koncentrationer endast 5 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Risken för interaktion med substrat med MRP, OCT1, PgP, BCRP och OATP1B3 är därför osannolik *in vivo* med dosen 25 mg/m<sup>2</sup>. Risken för interaktion med OATP1B1 transportörer är möjlig, särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionen (se avsnitt 4.5).

#### Eliminering

Efter 1 timmes intravenös infusion med <sup>14</sup>C-märkt kabazitaxel vid dosen 25 mg/m<sup>2</sup> hos patienter var ungefär 80% av den administrerade dosen eliminerad inom 2 veckor. Kabazitaxel utsöndras främst i avföringen som flertalet metaboliter (76% av dosen); medan renal utsöndring av kabazitaxel och metaboliter står för mindre än 4% av dosen (2,3% som oförändrad medicinsk produkt i urinen).

Kabazitaxel har hög plasmaclearance på 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> hos en patient med en median kroppsytta på 1,84 m<sup>2</sup>) och en lång terminal halveringstid på 95 timmar.

#### Speciella patientgrupper

##### *Äldre patienter*

I populationsfarmakokinetiska analyser hos 70 patienter 65 år eller äldre (57 st från 65 till 75 och 13 patienter över 75) observerades ingen ålderseffekt på kabazitaxels farmakokinetik.

##### *Barn*

Säkerhet och effekt för kabazitaxel har inte utvärderats hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

##### *Leverfunktionsnedsättning*

Kabazitaxel elimineras främst genom levermetabolism.

I en studie på 43 cancerpatienter med nedsatt leverfunktion sågs ingen påverkan av lätt (totalt bilirubin > 1 till  $\leq$ 1,5 gånger det övre normalvärdet ULN eller ASAT > 1,5 gånger ULN) eller måttligt (totalt bilirubin > 1,5 till  $\leq$ 3,0 gånger det övre normalvärdet ULN) nedsatt leverfunktion vad gäller kabazitaxels farmakokinetik. Den högsta tolererade dosen (MTD) var 20 mg/m<sup>2</sup> respektive 15 mg/m<sup>2</sup>.

Hos 3 patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 ULN), observerades en minskning av clearance på 39% jämfört med patienter med en lätt nedsatt leverfunktion, vilket tyder på en påverkan på kabazitaxels farmakokinetik på grund av nedsatt leverfunktion. Den högsta tolererade dosen (MTD) hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte fastställts.

Kabazitaxeldosen ska, grundat på säkerhetsdata och tolererbarhet, reduceras hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion, (se avsnitt 4.2 och 4.4). Cabazitaxel Fresenius Kabi är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

##### *Njurfunktionsnedsättning*

Kabazitaxel elimineras minimalt via njurarna (2,3% av dosen). En populations-farmakokinetisk analys hos 170 patienter, som inkluderade 14 patienter med måttlig renal funktionsnedsättning (kreatininclearance mellan 30 till 50 ml/min) och 59 patienter med mild njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mellan 50 till 80 ml/min) visade att mild till måttlig njurfunktionsnedsättning inte hade någon betydelsefull påverkan på kabazitaxels farmakokinetik.

Detta bekräftades av en dedikerad jämförande farmakokinetisk studie på patienter med solid cancer med normal njurfunktion (8 patienter), måttlig (8 patienter) och allvarlig njurfunktionsnedsättning (9 patienter) som fått flera cykler med kabazitaxel som enskild intravenös infusion upp till 25 mg/m<sup>2</sup>

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte noterats i kliniska studier men sågs hos hundar efter singeldoser, administrering av dos var 5:e dag samt veckovis administrering på lägre nivåer än vid klinisk användning och med möjlig relevans till klinisk användning var arteriölär/periarteriölär nekros i levern, gallvägshyperplasi och/eller hepatocellulär nekros (se avsnitt 4.2).

Biverkningar som inte noterats i kliniska studier men sågs hos råttor under toxicitetsstudier vid exponering med upprepade doser vid högre nivåer än den kliniska exponeringen och med möjlig relevans till klinisk användning var ögonpåverkan karakteriserad av subkapsulär linsfiber-svullnad/degeneration. Dessa effekter var partiellt reversibla efter 8 veckor.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med kabazitaxel.

Kabazitaxel inducerar inte mutationer i Ames test (bacterial reverse mutation). I ett *in vitro* test i humana lymfocyter (ingen inducering av strukturella kromosomala aberrationer men ökat antal polyploida celler) sågs ingen klastogen aktivitet och kabazitaxel inducerade en ökning av mikronuklein i ett *in vivo* test hos råttor. Dessa genotoxiska fynd (genom en aneugen mekanism) grundar sig på den farmakologiska aktiviteten av ämnet (inhibering av tubulindepolymerisation).

Kabazitaxel påverkade inte parningsförmågan eller fertiliteten hos behandlade hanråttor. I toxicitetsstudier med upprepade dosering observerades degenerering av sädesblåsar och atrofi av tubuli seminiferi i testiklarna hos råttor och hos hundar observerades testikulär degenerering (minimal epitelial cellnekros i bitestikeln). Exponeringen hos djur var lika eller lägre än hos människa som fick kliniskt signifikanta doser av kabazitaxel.

Kabazitaxel inducerade embryofetal toxicitet hos honråttor som behandlats intravenöst en gång dagligen från graviditetsdag 6 till 17. Detta var förenat med maternell toxicitet och bestod av fosterdöd, och minskad fostervikt förknippad med en fördröjning av skelettossifikationen. Exponeringen hos djur var lägre än den som ses hos människa vid kliniskt relevanta doser av kabazitaxel. Kabazitaxel passerade placentabarriären hos råttor.

Hos råttor utsöndras upp till 1,5% av den administrerade dosen kabazitaxel med dess metaboliter över 24 timmar, via modersmjölk.

#### Miljöriskbedömning

Resultat av riskbedömningsstudier med avseende på miljön indikerar att kabazitaxel inte orsakar någon signifikant risk på vattenmiljön (se avsnitt 6.6 angående avfall av oanvänt läkemedel).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80  
Etanol, vattenfri  
Citronsyra

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Efter öppnandet

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

#### Efter slutlig spädning i infusionspåsen/-flaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet av infusionslösningen har visats upp till 8 timmar vid 15 °C-30 °C (inkluderat 1 timmes infusionstid) och i 48 timmar under kylbetingelser (inkluderat 1 timmes infusionstid) i PVC-fria infusionsbehållare.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringsförhållanden och förvaringstid användarens ansvar och bör inte överstiga 24 timmar vid 2-8° C, såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

3 ml koncentrat i en 6 ml genomskinlig rörformad injektionsflaska av glas (typ 1) med förslutning av klorobutylgummi (serum) med en orange ”flip-off”-kapsyl i aluminium.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska för engångsbruk.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Cabazitaxel Fresenius Kabi ska endast beredas och administreras av personal tränad på att hantera cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera läkemedlet. Som för alla antineoplastiska ämnen ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av kabazitaxellösningar. Man ska tänka på användningen av säkerhetsutrustning, skyddsåtgärder för personal (t ex handskar) och beredningsanvisningar. Om kabazitaxel under något steg av hanteringen skulle komma i kontakt med huden, tvätta omedelbart och noggrant med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

#### Beredning för den intravenösa administreringen

Cabazitaxel Fresenius Kabi 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, kräver INTE någon spädning med spädningsvätska utan är klart att tillsättas till en infusionslösning.

Använd INTE tillsammans med andra läkemedel som innehåller en annan koncentration av kabazitaxel. Cabazitaxel Fresenius Kabi innehåller 20 mg/ml kabazitaxel (minst 3 ml administrerbar volym). Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart. Ej använd lösning ska kasseras.

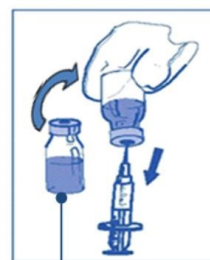
Det kan krävas mer än en injektionsflaska av Cabazitaxel Fresenius Kabi för att administrera den ordinerade dosen.

Spädningsprocessen för beredning av infusionslösning måste utföras aseptiskt.

## Beredning av infusionsvätska, lösning

### Steg 1

Dra aseptiskt upp erforderlig volym av Cabazitaxel Fresenius Kabi (som innehåller 20 mg/ml kabazitaxel), med en graderad spruta med en nål fastsatt. Som ett exempel, krävs 2,25 ml av Cabazitaxel Fresenius Kabi för att erhålla en dos på 45 mg kabazitaxel.



Koncentrat 20 mg/ml

### Steg 2

Injicera lösningen i en steril PVC-fri behållare med antingen 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Koncentrationen av infusionslösningen ska vara mellan 0,10 mg/ml och 0,26 mg/ml.

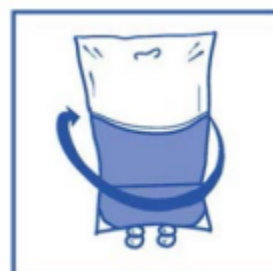


Erforderlig mängd av koncentrat

50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning

### Steg 3

Ta bort sprutan och blanda innehållet i infusionspåsen eller flaskan manuellt genom en roterande rörelse. Infusionslösningen är en klar färglös lösning.



### Steg 4

Som med alla parenterala produkter ska den färdiga infusionslösningen inspekteras visuellt före användning. Eftersom infusionslösningen är övermättad kan den kristalliseras över tiden. I dessa fall ska lösningen inte användas utan ska kasseras.



Infusionslösningen bör användas omedelbart. Förvaringstiden kan under vissa förhållanden vara längre, se avsnitt 6.3.

Ett filter med 0,22 mikrometer nominell porstorlek (kan också refereras till som 0,2 mikrometer) rekommenderas under administrering.

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset med polyuretan för beredning och administrering av kabazitaxel.

Cabazitaxel Fresenius Kabi får inte blandas med några andra läkemedel än de nämnda.

Ej använt läkemedel, tillsammans med allt material som använts för dess beredning, spädning och administrering, måste destrueras i enlighet med sjukhusets anvisningar för cytostatika samt i enlighet med gällande lagstiftning för destruktion av farligt avfall.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39259

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14.10.2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

5.2.2024