

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cabazitaxel Medical Valley 60 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 40 mg kabatsitakselia.

Yhdessä injektiopullossa on 1,5 ml (nimellistilavuus) konsentraattia sisältäen 60 mg kabatsitakselia.

Kun konsentraatti on laimennettu koko liuotinmäärällä, yksi ml liuosta sisältää 10 mg kabatsitakselia.

Huomaa: Sekä Cabazitaxel Medical Valley 60 mg/1,5 ml konsentraatti-injektiopullo (täyttötilavuus: 73,2 mg kabatsitakselia/1,83 ml) että liuotininjektiopullo (täyttötilavuus: 5,67 ml) sisältävät ylitäytön kompensoimaan laimennettaessa syntyvää nestehävikkiä. Tällä ylitäytöllä varmistetaan, että kun mukana toimitettu KOKO liuotinmäärä on käytetty laimennukseen, liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo liuotinta sisältää 573,3 mg etanolia (96 %).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen viskoosinen liuos, jossa ei ole hiukkasia.

Liuotin on kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Cabazitaxel Medical Valley yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastaattista, kastroaatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, joita on aiemmin hoidettu dosetakselilla (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Cabazitaxel Medical Valley -valmisteen käyttö on rajattava solunsalpaajien antoon erikoistuneisiin yksiköihin, ja se tulee annostella syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vakavien yliherkkyysoireiden, kuten hypotension ja bronkospasmin, hoitoon tarkoitettujen välineiden ja laitteiden täytyy olla saatavilla (ks. kohta 4.4).

#### Esilääkitys

Suosittelun esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ennen jokaista kabatsitakseli-infuusiota yliherkkyysoireiden ja sen vaikeusasteen lieventämiseksi. Esilääkitykseksi suositellaan seuraavia laskimonsisäisiä 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 suun kautta tai laskimoon voidaan antaa tarpeen mukaan.

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

#### Annostus

Suosittelun Cabazitaxel Medical Valley -annos 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 – Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten takia kabatsitakselihoitoa saaville potilaille

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Annosmuutokset</b>
Pitkittynyt gradus $\geq 3$ neutropenia (yli 1 viikon) asianmukaisesta hoidosta huolimatta, mukaan lukien G-CSF	Hoidon keskeytys kunnes neutrofiiliarvo on $> 1\,500$ solua/mm <sup>3</sup> , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg:sta/m <sup>2</sup> 20 mg:aan/m <sup>2</sup> .
Kuumeinen neutropenia tai neutropeninen infektio	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee tai korjautuu ja kunnes neutrofiiliarvo on $> 1\,500$ solua/mm <sup>3</sup> , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg:sta/m <sup>2</sup> 20 mg:aan/m <sup>2</sup> .
Gradus $\geq 3$ ripuli tai jatkuva ripuli huolimatta oikeasta hoidosta, kuten nesteytyksestä ja elektrolyyttiputuksesta	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee tai ripuli loppuu, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg:sta/m <sup>2</sup> 20 mg:aan/m <sup>2</sup> .
Gradus $> 2$ perifeerinen neuropatia	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee, sitten laske 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 laskemista 15 mg:aan/m<sup>2</sup> asti tai kabatsitakselihoitoon lopettamista. Tietoa potilaista, jotka ovat saaneet pienempää annosta kuin 20 mg/m<sup>2</sup>, on vain vähän.

#### 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), on annettava pienempi kabatsitakseliannos 20 mg/m<sup>2</sup>. Kabatsitakseli on annettava varoen ja tarkassa turvallisuusseurannassa, kun potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta.

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 1,5, \leq 3,0$  x ULN), suurin siedetty annos (MTD) oli 15 mg/m<sup>2</sup>. Jos kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle päätetään antaa hoito, kabatsitakseliannosta 15 mg/m<sup>2</sup> ei saa ylittää. Tämän annoksen tehokkuudesta on kuitenkin vain vähän tietoa.

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

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

Kabatsitakseli poistuu elimistöstä munuaisten kautta vain vähän. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, joka ei edellytä hemodialyysihoitoa. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CL<sub>CR</sub>  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pitäisi 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).

#### *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö*

Vältä samanaikaista käyttöä lääkevalmisteilla, jotka ovat CYP3A-entsyymien voimakkaita induktoreita tai voimakkaita inhibiittoreita. Jos potilas kuitenkin tarvitsee samanaikaista voimakasta CYP3A:n estäjää, on harkittava kabatsitakseliannoksen pienentämistä 25 %:lla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää kabatsitakseliä pediatrien potilaiden hoitoon.

Kabatsitakselin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

#### Antotapa

Cabazitaxel Medical Valley annetaan laskimoon.

Lääkevalmisteen valmistus- ja annostusohjeet, ks. kohta 6.6.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaiteita.

Cabazitaxel Medical Valley -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.
- Neutrofiliarvo on 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 pitäisi antaa esilääkitys ennen kabatsitakseli-infuusion antamista (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava tarkasti yliherkkyysreaktioiden varalta varsinkin ensimmäisen ja toisen infuusion aikana. Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä muutaman minuutin kuluessa kabatsitakseliinfuusion 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 kabatsitakselihoitoon välitöntä keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Cabazitaxel Medical Valley -hoito on lopetettava yliherkkyysreaktion saaneilta potilailta (ks. kohta 4.3).

#### Luuydinlama

Luuydinlama, jonka merkinä ilmenee neutropeniaa, anemiaa, trombosytopeniaa tai pansytopeniaa, voi ilmentyä (ks. ”Neutropeniariski” ja ”Anemia” kohdassa 4.4 jäljempänä).

#### Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitakselilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF:ää ASCO:n (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 pitäisi harkita potilaille, joilla on korkea kliininen riskiprofiili (yli 65-vuotias, huono yleiskunto, aikaisempia kuumeisen neutropenian jaksoja, laajoja aikaisempia sädehoitojaksoja, huono ravitsemustila tai muu vaikea yleissairaus), joka altistaa heidät suurentuneelle komplikaatioriskille pitkittyneen neutropenian

johdosta. G-CSF:n käytön on osoitettu pienentävän neutropenian esiintymistä ja lieventävän sen vaikeusastetta.

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

Annosta pitää laskea kuumeisen neutropenian tai pitkittyneen neutropenian ilmaantuessa oikeasta hoidosta huolimatta (ks. kohta 4.2).

Jatka hoitoa vasta kun neutrofiiliarvo on tasolla  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  (ks. kohta 4.3).

#### Ruoansulatuselimistö

Oireet, kuten mahakipu tai mahan arkuus, kuume, jatkuva ummetus ja ripuli, joihin voi liittyä neutropeniaa, voivat olla ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden ensimmäisiä ilmenemismuotoja, ja ne on tutkittava ja hoidettava pian. Kabatsitakselioidon viivästyttäminen tai lopettaminen voi olla tarpeen.

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

Jos potilailla esiintyy ripulia kabatsitakselioidon jälkeen, heitä voidaan hoitaa tavanomaisilla ripulilääkevalmisteilla. Potilaiden asianmukaisesta nesteyttämisestä on huolehdittava. Ripulia voi esiintyä yleisimmin potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vatsan alueen tai lantion sädehoitoa. Kuivuminen on yleisempää 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Potilaiden nestetasapaino on palautettava ja seerumin elektrolyyttitasoa, erityisesti kaliumia, on seurattava ja korjattava asianmukaisilla menetelmillä. Hoidon keskeyttäminen tai annoksen vähentäminen voi olla tarpeen  $\text{gradus} \geq 3$  ripulissa (ks. kohta 4.2). Jos potilailla esiintyy pahoinvointia tai oksentamista, heitä voidaan hoitaa yleisesti käytetyillä pahoinvointilääkkeillä.

#### *Vakavien ruoansulatuselimistön reaktioiden riski*

Kabatsitakselihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatiota, ileusta sekä koliittia, joskus jopa kuolemaan johtaneina (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka ovat erityisen suuressa vaarassa saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita. Näitä ovat esimerkiksi neutropeniapotilaat, iäkkäät potilaat, potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti NSAID-valmisteita (tulehduskipulääkkeitä), veren hyytymistä estäviä lääkkeitä tai antikoagulantteja, sekä potilaat, jotka ovat saaneet sädehoitoa lantion alueelle tai joilla on ollut ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavauma tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.

#### Perifeerinen neuropatia

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

#### Anemia

Anemiaa on havaittu kabatsitakselia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Hemoglobiini ja hematokriitti on tarkistettava ennen kabatsitakselihoitoa ja jos potilaalla on anemian tai verenhukan oireita. Varovaisuutta suositellaan, jos potilaan hemoglobiini  $< 10\ \text{g/dl}$ , ja tällöin on ryhdyttävä asianmukaisiin, kliinisen vasteen mukaisiin toimiin.

#### Munuaisten vajaatoiminnan riski

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

Riittävä nesteytys on varmistettava kabatsitakselihoidon aikana. Potilasta on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos päivittäinen virtsamäärä muuttuu merkittävästi. Seerumin kreatiniini on mitattava hoidon alussa, jokaisen verikokeen yhteydessä ja aina, kun potilas ilmoittaa virtsamäärän muuttuneen. Kabatsitakselihoito on lopetettava, jos on viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä munuaisten vajaatoimintaan, joka on luokkaa  $\text{gradus} \geq 3$  (CTCAE 4,0).

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Jos kehittyy uusia keuhko-oireita tai olemassa olevat pahenevat, potilaita on seurattava tarkkaan, tutkittava nopeasti ja hoidettava asianmukaisesti. Kabatsitakselihoito suositellaan keskeytettäväksi, kunnes diagnoosi on selvillä. Aikainen tukihoito 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

Läkkäät henkilöt ( $\geq 65$ -vuotiaat) saavat yleensä enemmän tiettyjä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8).

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kabatsitakselihoito on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kokonaisbilirubiini  $> 3 \times \text{ULN}$ ) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Lievää (kokonaisbilirubiini  $> 1, \leq 1,5 \times$  normaaliarvon yläraja (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 lisätä kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Jos voimakkaan CYP3A:n estäjän samanaikaista antoa ei voida välttää, toksisuuden merkkejä on seurattava tarkkaan ja kabatsitakseliannoksen pienentämistä on harkittava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Voimakkaiden CYP3A-entsyymi-induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä ne voivat vähentää kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 573 mg alkoholia (etanolia) per liuotinpullo. Alkoholimäärä yhdessä annoksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 11 ml:aa olutta tai 5 ml:aa viiniä. 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.

Polysorbaatit voivat vaikuttaa verenkiertoon ja sydämeen (esim. verenpaineen lasku, sydämensykkeen muutokset).

#### Raskauden ehkäisy

Miesten on käytettävä ehkäisyä kabatsitakselihoidon 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 lähinnä 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 %, josta seurasi AUC-arvon suureneminen 25 %:lla. Tästä syystä yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A-estäjien kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, indinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini, vorikonatsoli) pitäisi 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-entsyymi-induktorit

Rifampisiinin, voimakkaan CYP3A-entsyymi-induktorin, toistetut annokset (600 mg kerran vuorokaudessa) suurensivat kabatsitakselin puhdistumaa 21 %, josta seurasi AUC-arvon pieneminen 17 %:lla. Tästä syystä yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A-induktorien kanssa (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampiini, rifabutiini, rifapentiini, fenobarbitaali) pitäisi välttää, sillä kabatsitakselin pitoisuus plasmassa voi pienentyä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lisäksi potilaiden pitäisi välttää mäkikuisman käyttöä.

### OATP1B1

*In vitro* kabatsitakselin on myös osoitettu estävän orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidijä (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 substraattien annostelua suositellaan vain korkeintaan 12 tuntia ennen infuusiota ja vähintään 3 tuntia infuusion päättymisen jälkeen.

### Rokotukset

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty kemoterapeuttisilla aineilla, voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia infektoita. Kabatsitakselihoitoa saavien potilaiden pitäisi välttää eläviä heikennettyjä rokotteita. Kuolleita tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan käyttää, mutta vaste näihin rokotteisiin voi olla pienentynyt.

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

### Raskauden ehkäisy

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

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kabatsitakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta äidille haitallisilla annoksilla (ks. kohta 5.3) ja että kabatsitakseli läpäisee istukan (ks. kohta 5.3). Kuten muut sytotoksiset lääkeaineet, kabatsitakseli voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille.

Kabatsitakselia ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Eläinkokeiden perusteella on havaittu, 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 genotoksinen vaikutus ja useiden tämän luokan yhdisteiden vaikutus hedelmällisyyteen eläinkokeissa, vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois. Kabatsitakselilla hoidettavia miehiä neuvotaan hakemaan ohjeita siemennesteen säilyttämisestä ennen hoidon aloittamista.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Kabatsitakselin turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa tutkimuksessa (TROPIC, PROSELICA ja CARD). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 1 092 potilasta, joilla oli levinnyt, kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja joita hoidettiin kabatsitakseliannoksella 25 mg/m<sup>2</sup> 3 viikon välein. Potilaille annettiin keskimäärin 6–7 sykliä kabatsitakselia.

Näiden kolmen tutkimuksen yhdistettyjen tulosten analyysihin perustuvat ilmaantuvuudet on esitetty seuraavassa luettelossa sekä jäljempänä taulukossa. Kun otetaan huomioon kaikkiin gradus-luokkiin kuuluvat haitat, 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  $\geq 3$ -luokan 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 hematuria, väsymys ja neutropenia.

##### Yhteenveto haittavaikutuksista taulukossa

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Jokaisen yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset on listattu 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: Raportoidut haittavaikutukset ja veriarvojen poikkeamat kabatsitakselille yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa yhdistetyssä analyysissä (n = 1 092)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia			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)
	Verenmyrkytys		13 (1,2)		13 (1,2)
	Selluliitti			8 (0,7)	3 (0,3)
	Virtsatietulehdus		103 (9,4)		19 (1,7)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus $\geq 3$ n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
	Influenssa		22 (2,0)		0
	Virtsarakontulehdus		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ylempien hengitysteiden 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)
Immuuni-järjestelmä	Yliherkkyys			7 (0,6)	0
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	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
	Sekava olo		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)
	Tuntoharhat		46 (4,2)		0
	Heikentynyt tunto		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 hypotensio			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kuumat aallot		23 (2,1)		1 (< 0,1)



Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus $\geq 3$ n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
	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)
Ruoansulatus- elimistö	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 turvotus		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	Hiusten lähtö		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)
	Lihaskouristukset		51 (4,7)		0
	Lihaskipu		40 (3,7)		2 (0,2)
	Rinnan lihasten ja luuston kipu		34 (3,1)		3 (0,3)
	Lihashyökkös		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)
	Tiheävirtsaaisuus		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	

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus $\geq$ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
	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 aspartaattiamino- transferaasi		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Kohonneet transaminaasit			7 (0,6)	1 (< 0,1)

<sup>a</sup> perustuen laboratorioarvoihin

\* ks. lisäselvitys alla

#### Valikoituja haittavaikutuksia

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

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

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

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

##### *Sydämen toiminta- ja rytmihäiriöt*

Yhdistettyjen tulosten analyysissä sydäntapahtumia ilmoitettiin 5,5 %:lla potilaista, ja heistä 1,1 % sai gradus  $\geq$  3 -luokan sydämen rytmihäiriön. Takykardian yleisyys kabatsitakselia saaneilla oli 1,0 %, ja alle 0,1 % tapauksista oli luokkaa gradus  $\geq$  3. Eteisvärinän yleisyys oli 1,3 %. Sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 2 potilaalla (0,2 %), ja yksi tapauksista johti kuolemaan. Yhdellä potilaalla raportoitiin kuolemaan johtanut kammiovärinä (0,3 %) ja 3 potilaalla sydänpysähdys (0,5 %). Tutkijan arvion mukaan yksikään tapauksista ei liittynyt hoitoon.

##### *Verivirtsaisuus*

Yhdistettyjen tietojen analyysissä verivirtsaisuutta (kaikkia vaikeusasteita) havaittiin 18,8 %:lla potilaista annoksella 25 mg/m<sup>2</sup> (ks. kohta 5.1). Silloin kun sekoittavat syyt, kuten taudin eteneminen, mittaustekniset syyt, infektiot tai antikoagulantti-/tulehduskipu-/aspiriini-lääkitys, oli kirjattu, niitä todettiin melkein puolessa näistä tapauksista.

### *Muut laboratorioarvojen poikkeamat*

Yhdistettyjen tietojen analyysissä gradus  $\geq 3$  anemian sekä lisääntyneen ASAT:n, ALAT:n ja bilirubiinin esiintyvyydet poikkeavien laboratorioarvojen perusteella olivat 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % ja 0,5 %.

### *Ruoansulatuselimistö*

Koliittia (mukaan lukien enterokoliitti ja neutropeeninen enterokoliitti) ja gastriittia on havaittu. Ruoansulatuskanavan verenvuotoa, ruoansulatuskanavan perforaatiota ja ileusta (suolitukosta) on myös ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Interstitiaalisia pneumonia-/pneumoniittitapauksia ja interstitiaalisia keuhkosairautapauksia, joskus kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu. Tapausten yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) (ks. kohta 4.4).

### *Munuaiset ja virtsatiet*

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

### Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2.

### Muut erityisryhmät

#### *Ikääntyneet potilaat*

Kabatsitakselia eturauhassyöpätutkimuksissa annoksella 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 %), astenia (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 trombosytopenia (48,8 % vs. 36,1 %) olivat 5 % yleisempiä 65-vuotiailla tai vanhemmilla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Suurimmat ikäryhmien väliset erot ilmoitetussa ilmaantuvuudessa olivat gradus  $\geq 3$  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 ruoansulatuselimistön ongelmat. Yliannostustapauksessa potilas on pidettävä erikoistuneessa yksikössä ja tarkan valvonnan alaisena. Potilaille on annettava terapeutista G-CSF:ää mahdollisimman pian yliannostuksen huomaamisen jälkeen. Muuten on hoidettava oireiden mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Kabatsitakseli on syöpälääke, jonka vaikutusmekanismi perustuu solujen mikrotubulusten toiminnan häirintään. Kabatsitakseli sitoutuu tubuliiniin ja edistää tubuliinin kerääntymistä mikrotubuluksiksi samalla, kun se estää niiden hajoamisen. Tämä johtaa mikrotubulusten stabilisoitumiseen, mikä johtaa solutoimintojen estoon mitosisissa ja interfaasissa

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabatsitakseli osoitti laaja-alaista kasvaimen kasvua ehkäisevää tehoa pitkälle edenneissä hiiriin istutetuissa ihmiskasvaimissa. Kabatsitakselilla on tehoa kasvaimissa, jotka ovat herkkiä dosetakselille. Lisäksi kabatsitakseli osoitti aktiivisuutta kasvainmalleissa, jotka eivät olleet herkkiä kemoterapialle, mukaan lukien dosetakselille.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kabatsitakselin teho ja turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa (EFC6193) potilailla, joilla oli levinnyt, kastroaatioreseptentti eturauhassyöpä, jota oli aikaisemmin hoidettu dosetakselilla.

Kokonaiselossaoloaika oli tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat etenemisvapaa elossaoloaika [PFS, progression free survival (aika tutkimukseen satunnaistamisesta taudin etenemiseen)], prostataspesifisen antigeenin eli PSA-arvon nousu, kivun voimistuminen tai kuolema mistä syystä tahansa, huolimatta siitä mikä näistä tapahtui ensin], RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan arvioitu kasvainvaste, PSA-arvon nousu (määriteltynä  $\geq 25$  % kasvu tai  $> 50$  % kasvu PSA-arvossa potilailla, joilla ei ollut vastetta hoitoon vs. oli vaste hoitoon), PSA-vaste (lasku seerumin PSA-tasoissa ainakin 50 %), kivun voimistuminen [määriteltynä McGill–Melzack-kysymyslomakkeen Present Pain Intensity (PPI)-kaavakkeella ja Analgesic Score (AS)-kipulääkityspisteetyksellä] sekä kipuvaste (määriteltynä kahta pistettä suurempana laskuna lähtötilanteen mediaanin PPI:stä ilman samanaikaista lisäystä kipulääkityspisteetyksessä (AS) tai  $\geq 50$  % laskuna kipulääkkeiden käytössä verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteetykseen (AS) ilman samanaikaista lisäystä kivussa).

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).

Tähän tutkimukseen kuului yli 18-vuotiaita potilaita, joilla oli levinnyt, kastroaatioreseptentti eturauhassyöpä, joka oli joko RECIST-kriteereillä mitattavissa tai ei-mitattavissa oleva sairaus, johon liittyi nouseva PSA-arvo tai uusien leesioiden ilmaantuminen ja suorituskyky 0–2 Eastern Cooperative Oncology Groupin (ECOG) määritelmän mukaan. Potilaiden neutrofiilitason piti olla  $> 1\,500/\text{mm}^3$ , verihitaleiden  $> 100\,000/\text{mm}^3$ , hemoglobiinin  $> 10$  g/dl, kreatiniinin  $< 1,5$  x ULN, kokonaisbilirubiinin  $< 1$  x ULN ja ASAT ja ALAT  $< 1,5$  x ULN.

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

Hoitoryhmät olivat samankaltaiset taustatekijöiden, kuten iän, rodun ja suorituskyvyn (0–2 ECOG:n mukaan) kesken. Kabatsitakseliryhmässä keski-ikä oli 68 vuotta, vaihteluväli (46–92) ja väestöryhmäjakauma oli 83,9 % kaukaasialaisia, 6,9 % aasialaisia/Kauko-Idästä, 5,3 % tummaihoisia ja 4 % muita.

Syklien mediaanimäärä oli 6 kabatsitakseliryhmässä ja 4 mitoksantroniryhmässä. Kabatsitakseliryhmässä 29,4 % potilaista ja vertailuryhmässä 13,5 % potilaista oli mukana tutkimuksen loppuun asti (10 sykliä).

Kokonaiselossaoloaika oli merkittävästi pidempi kabatsitakseliryhmässä verrattuna mitoksantroniryhmään (15,1 kuukautta vs. 12,7 kuukautta vastaavasti), ja siihen liittyi 30 %:n kuoleman riskin alenema verrattuna mitoksantroniryhmään (ks. taulukko 3 ja kuva 1).

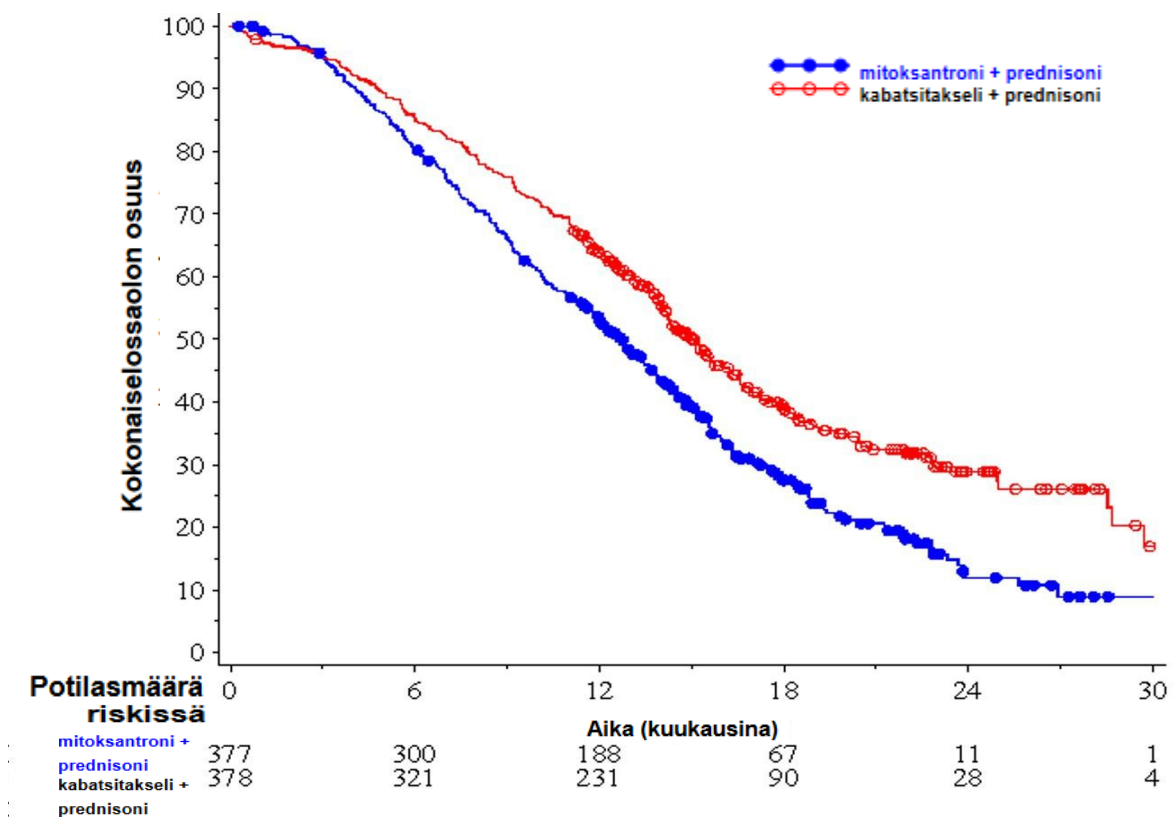
59 potilaan alaryhmä sai ennen hoitoa kumulatiivisen dosetakseliannoksen  $< 225 \text{ mg/m}^2$  (29 potilasta kuului kabatsitakseliryhmään ja 30 potilasta mitoksantroniryhmään). Kokonaiselossaoloajassa ei ollut merkittävää eroa potilasryhmien välillä (HR (95 % CI) 0,96 (0,49–1,86)).

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

	<b>kabatsitaxeli + prednisoni</b> <b>n = 378</b>	<b>mitoksantroni + prednisoni</b> <b>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 % KI)		0,70 (0,59–0,83)
p-arvo		< 0,0001

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

Kuva 1: Kokonaiselossaoloaika (EFC6193) Kaplan–Meierin mukaan



Kabatsitakseliryhmässä tautivapaa elossaoloaika (PFS) piteni verrattuna mitoksantroniryhmään, 2,8 (2,4–3,0) kuukautta vs. 1,4 (1,4–1,7) vastaavasti, HR (95 % CI) 0,74 (0,64–0,86),  $p < 0,0001$ .

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

PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat toteutuivat kabatsitakseliryhmässä. Aika PSA-arvon nousuun (mediaani) oli 6,4 kuukautta (95 % CI: 5,1–7,3) kabatsitakseliryhmän potilailla verrattuna mitoksantroniryhmän potilaisiin, joilla se oli 3,1 kuukautta (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 etenemisessä ja kipuvasteessa.

Tehon kliinisesti hyväksyttävää vertailukelpoisuutta tavoittelevassa (non-inferiority) kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, faasin III monikeskustutkimuksessa (EFC11785) 1 200 potilasta, joilla oli levinyt kastroaatioresistentti eturauhassyöpä ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakselia joko annoksella 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) tai 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598). Kokonaiselossaoloaika (OS) oli ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma.

Tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa osoittaessaan kabatsitakseliannoksen 20 mg/m<sup>2</sup> olevan yhtä hyvä kuin vertailuannos 25 mg/m<sup>2</sup> (ks. taulukko 4). Tilastollisesti merkitsevä suurempi prosenttiosuus potilaista ( $p < 0,001$ ) sai vasteen PSA-arvoon 25 mg/m<sup>2</sup>-ryhmässä (42,9 %) verrattuna 20 mg/m<sup>2</sup>-ryhmään (29,5 %). Tilastollisesti merkitsevä PSA-arvon huononemisen riski oli suurempi potilailla, jotka saivat 20 mg/m<sup>2</sup>-annoksen verrattuna 25 mg/m<sup>2</sup>-annoksen saaneisiin (HR 1,195; 95 % CI: 1,025–1,393). Toissijaisissa päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (tautivapaa elossaoloaika (PFS), kasvaimen ja kivun hoitovaste, kasvaimen kasvun ja kivun eteneminen sekä neljä FACT-P-kyselylomakkeen kohtaa).

Taulukko 4 – Kokonaiselossaoloaika EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakseli 25 mg/m<sup>2</sup> -ryhmässä verrattuna kabatsitakseli 20 mg/m<sup>2</sup> -ryhmään (Intent-to-treat-analyysi) – tehokkuuden ensisijainen päätepiste

	<b>CBZ20 + PRED</b> <b>n = 598</b>	<b>CBZ25 + PRED</b> <b>n = 602</b>
<b>Kokonaiselossaoloaika</b>		
Kuolemat, 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 pienempää riskiä kabatsitakseliannokselle 20 mg/m<sup>2</sup> verrattuna annokseen 25 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

	<b>CBZ20 + PRED</b> <b>n = 580</b>	<b>CBZ25 + PRED</b> <b>n = 595</b>
Syklisen hoidon keston mediaani	6/18 viikkoa	7/21 viikkoa

Niiden potilaiden lukumäärä, joiden annosta laskettiin n (%)	20–15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0 %) 15–12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6 %)	25–20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5 %) 20–15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2 %) 15–12 mg/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
Astenia	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
Virtsatietulehdus	6,9	10,8
Perifeerinen sensorinen neuropatia	6,6	10,6
Makuhäiriö	7,1	10,6
<b>Gradus <math>\geq</math> 3 haittavaikutukset<sup>b</sup> (%)</b>		
Kliininen neutropenia	2,4	9,6
Kuumeinen neutropenia	2,1	9,2
<b>Veriarvojen poikkeamat<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

*a* Haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joiden esiintyvyys on suurempi kuin 10 %

*b* Gradus  $\geq$  3 haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on suurempi kuin 5 %

*c* Perustuu laboratorioarvoihin

Prospektiivisessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa ja avoimessa vaiheen IV tutkimuksessa (LPS14201/CARD-tutkimus) 255 potilasta, joilla oli metastaattinen, kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet missä tahansa järjestyksessä dosetakselia sisältävää hoitoa ja androgeenireseptoriin vaikuttavaa 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 vaikuttavaa hoitoa (1 000 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 etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS). Toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika, etenemisvapaa elossaoloaika, PSA-vaste ja kasvainvaste.

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

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

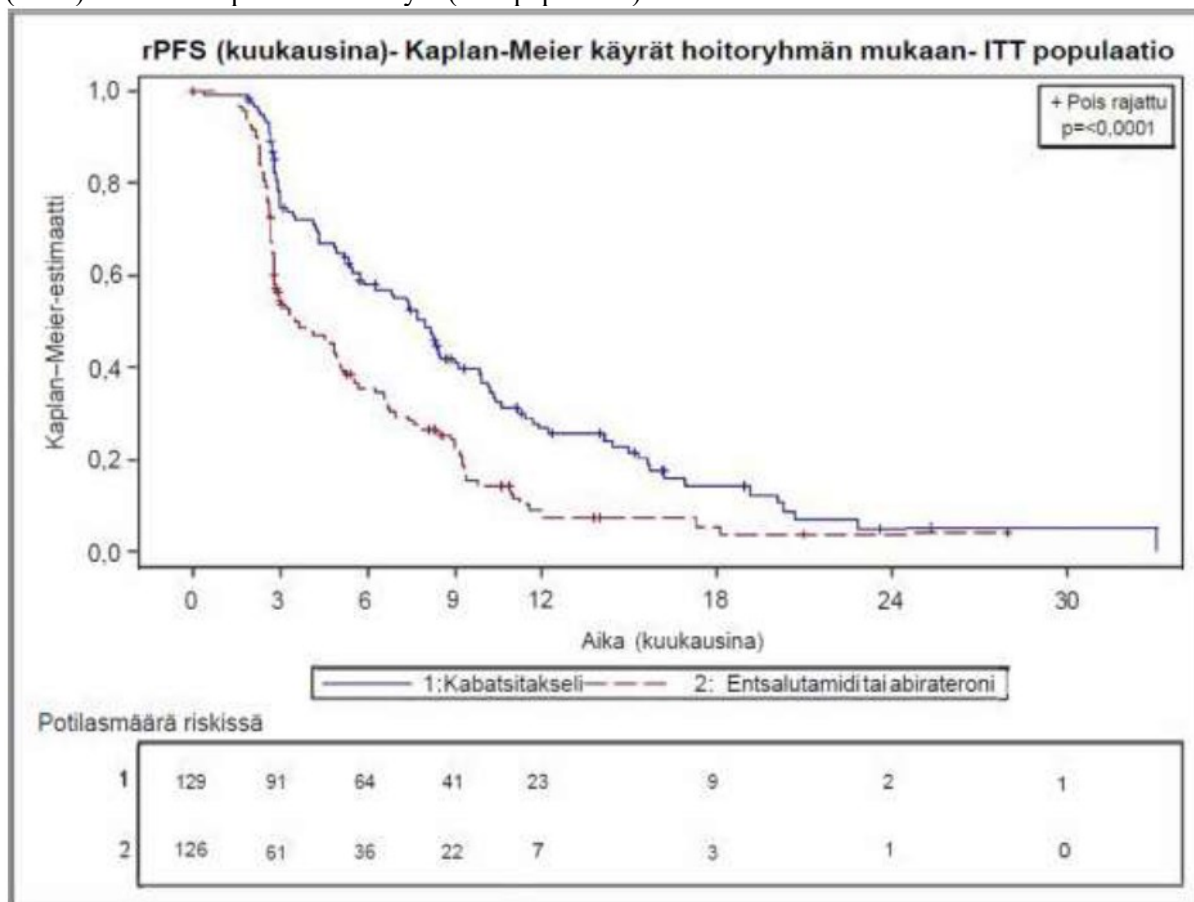
Taulukko 6 – Kabatsitakselihoidon teho CARD-tutkimuksessa metastastaattista, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (Intent-to-treat-analyysi) – radiologisesti todennettu etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS)

	Kabatsitakseli + prednisoni/prednisoloni + G-CSF  n = 129	Androgeenireseptoriin vaikuttava 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>stratifioitu log rank -testi, merkitsevyuden kynnysarvo = 0,05



Kuva 2 – Ensisijainen päätetapahtuma: Radiologisesti todennettua etenemisvapaata elossaoloaika (rPFS) kuvaava Kaplan–Meier-käyrä (ITT-populaatio)



Poikkiviivat tarkoittavat, että tietoja on rajattu pois.

Suunniteltujen, lähtötilanteen mukaisiin stratifiointitekijöihin perustuneiden rPFS-ajan alaryhmäanalyysien perusteella riskisuhteeksi saatiin 0,61 (95 % CI: 0,39–0,96) tutkittavilla, jotka olivat saaneet aiemmin androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa ennen dosetakselia, ja 0,48 (95 % CI: 0,32–0,70) potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa dosetakselin jälkeen.

Kabatsitakseli oli tilastollisesti parempi kuin androgeenireseptoriin vaikuttavat vertailuvalmisteet kaikkien alfavirheeltä suojattujen keskeisten toissijaisten päätetapahtumien suhteen. Näitä olivat kokonaiselossaoloaika (13,6 kuukautta kabatsitakseliryhmässä vs. 11,0 kuukautta androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, HR 0,64, 95 % CI: 0,46–0,89;  $p = 0,008$ ), etenemisvapaa elossaoloaika (4,4 kuukautta kabatsitakseliryhmässä vs. 2,7 kuukautta androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, HR 0,52; 95 % CI: 0,40–0,68), vahvistettu PSA-vaste (36,3 % kabatsitakseliryhmässä vs. 14,3 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä,  $p = 0,0003$ ) ja paras kasvainvaste (36,5 % kabatsitakseliryhmässä vs. 11,5 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä,  $p = 0,0004$ ).

Kabatsitakseliannoksella 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  $\geq 3$  -asteen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 53,2 % kabatsitakseliryhmässä ja 46,0 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Gradus  $\geq 3$  -asteen vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 31,7 % kabatsitakseliryhmässä ja 37,1 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, jotka lopettivat tutkimushoidon kokonaan haittatapahtumien vuoksi, oli 19,8 % kabatsitakseliryhmässä ja 8,1 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, joilla ilmeni kuolemaan johtanut haittatapahtuma, oli 5,6 % kabatsitakseliryhmässä ja 10,5 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset kabatsitakselin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa, käyttöaiheessa eturauhassyöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Kabatsitakselia arvioitiin avoimessa, monikeskus-, faasin 1/2 -tutkimuksessa, johon otettiin kaiken kaikkiaan 39 pediatrista potilasta (iältään 4–18 vuotta tutkimuksen osassa faasi 1 ja 3–16 vuotta osassa faasi 2). Faasin 2 tutkimus ei osoittanut kabatsitakselin tehoa ainoana lääkkeenä pediatriassa väestössä uusiutuneen tai refraktäärin diffuusin aivosiltagliooman (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) eikä pahanlaatuisen gliooman (high grade glioma, HGG) hoidossa annoksella 30 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Populaatiofarmakokineettinen analyysi suoritettiin 170 potilaalla mukaan lukien potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia (n = 69), levinnyt rintasyöpä (n = 34) ja levinnyt eturauhasen syöpä (n = 67). Nämä potilaat saivat kabatsitakselia 10–30 mg/m<sup>2</sup> viikoittain tai 3 viikon välein.

### Imeytyminen

Levinnyttä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (n = 67) C<sub>max</sub> oli 226 ng/ml (variaatiokerroin (Coefficient of Variation, CV): 107 %), ja se saavutettiin yhden tunnin laskimonsisäisen kabatsitakseli-infuusion (25 mg/m<sup>2</sup>) lopussa (T<sub>max</sub>). AUC:n keskiarvo oli 991 ng.h/ml (CV: 34 %). Suurta hajontaa ei havaittu suhteessa annokseen annettaessa 10–30 mg/m<sup>2</sup> potilaille, joilla oli edennyt kiinteä kasvain (n = 126).

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus (V<sub>ss</sub>) oli 4 870 l vakaassa tilassa (2 640 l/m<sup>2</sup> potilaille, joiden mediaani-BSA oli 1,84 m<sup>2</sup>).

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

### Biotransformaatio

Kabatsitakseli metaboloituu laajasti maksassa (> 95 %), lähinnä CYP3A-isoentsyymien kautta (80–90 %). Pääasiallinen plasmassa ihmisen verenkierron kiertävä yhdiste on kabatsitakseli. Plasmasta todettiin seitsemän metaboliittia (mukaan lukien 3 aktiivista metaboliittia O-demetylaatioista), joista päämetaboliitille altistuminen vastasi 5 %:a vaikuttavalle aineelle altistumisesta. Ihmisvirtsaan ja ulosteisiin erittyi noin 20:tä kabatsitakselin metaboliittia.

*In vitro* -tutkimusten perusteella on olemassa riski, että kabatsitakselin kliiniset pitoisuudet voivat estää lääkeaineita, jotka ovat CYP3A:n pääasiallisia substraatteja. Kliininen tutkimus on kuitenkin osoittanut, että kabatsitakseli (annosteltuna 25 mg/m<sup>2</sup> kerta-annoksena yhden tunnin infuusiona) ei muuttanut midatsolaamin, CYP3A-tutkimussubstraatin, pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A-substraattien terapeuttisten annosten antamisella samaan aikaan kabatsitakselin kanssa ei odoteta olevan mitään kliinistä merkitystä.

Riski lääkeaineineen vaikutuksen estämisestä ei koske lääkeaineita, jotka ovat muiden CYP-entsyymien substraatteja (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6), eikä myöskään ole vaaraa, että kabatsitakseli indusoi lääkeaineita, jotka ovat CYP1A:n, CYP2C9:n ja CYP3A:n substraatteja. Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* varfariinin biotransformaatiota 7-hydroksivarfariiniksi CYP2C9:n kautta. Siten kabatsitakselilla ja varfariinilla ei odoteta olevan farmakokineettista yhteisvaikutusta *in vivo*.

Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* monilääkeresistenttejä proteiineja (Multidrug-Resistant Proteins (MRP)): MRP1 ja MRP2 tai orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja (Organic Cation Transporter (OCT1)). Kabatsitakseli esti P-glykoproteiinin (Pgp) (digoksiini, vinblastiini), rintasyövälle resistenttien proteiinien (Breast-Cancer-Resistant-Proteins (BCRP)) (metotreksaatti) ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidien (Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3 (CCK8)) kuljetuksen konsentraatioissa, jotka olivat ainakin 15-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina, kun taas OATP1B1:n (estradioli-17 $\beta$ -glukuronidi) kuljetuksen se esti konsentraatioissa, jotka olivat vain 5-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina. Siksi yhteisvaikutuksen riski MRP:n, OCT1:n, Pgp:n, BCRP:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa on epätodennäköinen *in vivo* annoksella 25 mg/m<sup>2</sup>. Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n kuljettajaproteiinien kanssa on mahdollista, 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 poistui 2 viikon kuluessa. Kabatsitakseli erittyy pääasiassa ulosteisiin useina metaboliitteina (76 % annoksesta) munuaisten kautta poistuvan kabatsitakselin ja sen metaboliittien vastatessa alle 4 % annoksesta (2,3 % muuttumattomana lääkeaineena virtsassa).

Kabatsitakselin plasmapuhdistuma oli suuri 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> potilaalle, jonka mediaani-BSA on 1,84 m<sup>2</sup>), ja sen terminaalivaiheen puoliintumisaika oli 95 tuntia.

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kabatsitakseli poistuu pääasiassa maksan metabolian kautta.

Tutkimus, jossa oli 43 maksan vajaatoimintaa sairastavaa syöpäpotilasta, ei osoittanut lievän (kokonaisbilirubiini > 1, ≤ 1,5 x normaaliarvon yläraja (ULN) tai ASAT > 1,5 x ULN) tai kohtalaisen (kokonaisbilirubiini > 1,5, ≤ 3,0 x ULN) maksan vajaatoiminnan vaikuttavan kabatsitakselin farmakokineetiikkaan. Suurin siedetty kabatsitakseliannos (MTD) oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 20 mg/m<sup>2</sup> ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 mg/m<sup>2</sup>.

Kolmella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN) sairastavalla potilaalla havaittiin 39 %:n alenema puhdistumassa verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin, mikä viittaa siihen, että vaikealla maksan vajaatoiminnalla on vaikutusta kabatsitakselin farmakokineetiikkaan. Suurinta siedettyä annosta (MTD) ei pystytty vahvistamaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Turvallisuus- ja siedettävyytietojen perusteella kabatsitakseliannosta on pienennettävä potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4). Kabatsitakseli on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Populaatiofarmakokineettinen analyysi 170 potilaalle, joista 14 sairasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), osoitti, että lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi kabatsitakselin farmakokineetiikkaan. Tämä vahvistettiin erillisessä vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli kiinteä kasvain ja normaali

munuaisten toiminta (8 potilasta), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (8 potilasta) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (9 potilasta), ja jotka saivat useita kabatsitakselisyklejä laskinmonsisäisinä kertainfuusioina, joissa annos oli enintään 25 mg/m<sup>2</sup>.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koirista, joille on annosteltu kerta-annos, 5 päivän ajan tai viikoittain kliinisiä pitoisuuksia pienempiä hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla, kuten maksan arteriolaarisella/periarteriolaarisella nekroosilla, sappitiehyiden hyperplasialla ja/tai maksasolujen nekroosilla, voi olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.2).

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu rotista toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa annosteltaessa kliinisiä pitoisuuksia suurempia hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi silmähaitoilla, joissa linssin subkapsulaariset syyt turposivat/rappeutuivat, voi olla kliinistä merkitystä. Nämä haitat korjaantuivat osittain 8 viikon kuluessa.

Kabatsitakselilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kabatsitakseli ei indusoinut mutaatioita bakteerien mutaatiokokeessa (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen *in vitro* -kokeessa ihmisen lymfosyyteissä (se ei indusoinut rakenteellisia kromosomipoikkeamia, mutta se lisäsi polyploidisten solujen määrää), ja se indusoi mikrotomien määrän kasvua rottien *in vivo* -testissä. Nämä genotoksisuuslöydökset (jotka perustuvat aneugeeniseen mekanismiin) ovat ominaisia yhdisteen farmakologiselle vaikutukselle (tubuliinin depolymerisaation estäminen).

Kabatsitakseli ei vaikuttanut urosrottien parittelukykyyn tai hedelmällisyyteen. Toistettujen annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin kuitenkin rakkularauhasen rappeutumista ja siemenjohtimen surkastumista rotilla ja kivesten rappeutumista (minimaalinen epiteelisolujen nekroosi lisäkiveksessä) koirilla. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisiä 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 luurangon kehityksen viivästymistä. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisiä pitoisuuksia pienemmille annoksille kabatsitakselia. Kabatsitakseli kulkeutui rottien istukan seinämän lävitse.

24 tunnin aikana 1,5 prosenttia annetusta annoksesta erittyi rottien rintamaitoon kabatsitakselina ja sen metaboliitteina.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Konsentraatti

Polysorbaatti 80, joka sisältää jämiä sitruunahaposta (5-prosenttisessä vesiliuoksessa pH korkeintaan 3,5)

#### Liuotin

Etanoli 96 %

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Älä käytä PVC-infuusiopusseja tai -pulloja tai polyuretaani-infuusiolaitteita infuusion valmistamisessa tai sen annostelussa.

## 6.3 Kestoaika

### Avaamaton injektiopullo

Konsentraatti: 3 vuotta

Liuotin: 3 vuotta

### Sen jälkeen, kun konsentraatti on laimennettu liuottimella ensimmäisen kerran

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä on osoitettu 1 tunnin ajan huoneenlämmössä (15 °C–30 °C). Mikrobiologiselta kannalta konsentraatti-liuotinseos pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### Lopullisen laimennuksen jälkeen infuusiopussissa tai -pullossa

Infuusioliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 8 tunnin ajan huoneenlämmössä (sisältäen 1 tunnin infuusioajan) ja 48 tuntia jääkaapissa (sisältäen 1 tunnin infuusioajan).

Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2 °C–8 °C:een lämpötilassa ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon konsentraattia ja yhden injektiopullon liuotinta:

- Konsentraatti: 1,5 ml konsentraattia 15 ml:n kirkkaassa lasisessa (tyyppi I) injektiopullossa, jonka klorobutyylimuovipulppa on suljettu muovisella sinetillä suojatulla alumiinikorkilla.
- Liuotin: 4,5 ml liuotinta 15 ml:n kirkkaassa lasisessa injektiopullossa (tyyppi I), jonka klorobutyylimuovipulppa on suljettu muovisella sinetillä suojatulla alumiinikorkilla.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kabatsitakselia saa käsitellä ja annostella vain syöpälääkkeiden antoon perehtynyt henkilökunta. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä lääkevalmistetta. Kuten kaikkia syöpälääkkeitä kabatsitakseliuosta on käsiteltävä ja se on valmistettava varoen ottaen huomioon käytettävät välineet, henkilökohtaiset suojavälineet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat. Jos kabatsitakseli joutuu ihon kanssa kosketuksiin minkä tahansa valmisteluvaiheen aikana, pese kohta heti huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee limakalvoille, pese kohta heti huolellisesti vedellä.

Laimenna infuusiokonsentraatti aina **koko** mukana toimitetulla liuotinmäärällä ennen sen lisäämistä infuusioliuokseen.

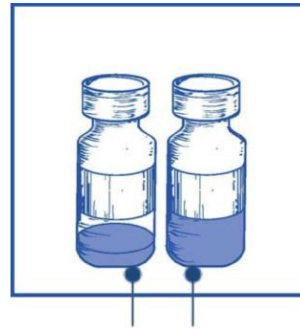
Lue **KOKO** tämä kohta huolellisesti ennen lääkevalmisteen sekoittamista ja laimentamista. Kabatsitakseli vaatii **KAKSI** laimennuskertaa ennen annostelua. Noudata seuraavia valmistusohjeita.

Seuraava kaksivaiheinen laimennus infuusioliuoksen valmistamista varten on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

## Vaihe 1: Ensimmäinen infuusiokonsentraattiliuoksen laimennus mukana toimitulla liuottimella.

### Vaihe 1.1

Tarkista sekä konsentraattipullo että mukana toimitettu liuotinpullo. Konsentraatti- ja liuotinpullossa olevien liuosten pitää olla kirkkaita eikä niissä saa olla hiukkasia.

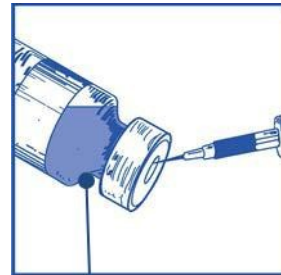


Konsentraatti-  
pullo  
(60 mg – 1,5 ml)

Liuotinpullo

### Vaihe 1.2

Kallista pulloa ja vedä aseptisesti neulalla varustettuun ruiskuun injektiopullon **koko** liuotinmäärä.



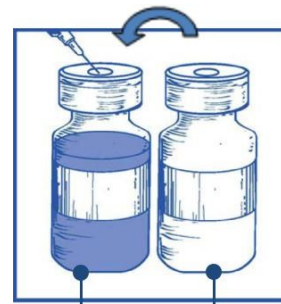
Liuotinpullo

### Vaihe 1.3

Injisoi ruiskun **koko** sisältö konsentraattipulloon.

Injisoi liuotin hitaasti konsentraattipullon sisäseinämää pitkin vähentääksesi mahdollisimman paljon vaahdon syntymistä.

Laimennuksen jälkeen saatu liuos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.



Konsentraatin ja  
liuottimen seos  
10 mg/ml

Liuotinpullo

### Vaihe 1.4

Poista ruisku ja neula ja sekoita varovasti kääntelemällä injektiopulloa ylös alas, kunnes liuos on kirkas ja homogeeninen. Tämä kestää noin 45 sekuntia.



Konsentraatin ja  
liuottimen seos 10 mg/ml

### Vaihe 1.5

Anna liuksen seistä noin 5 minuuttia ja tarkista sen jälkeen, että liuos on kirkas ja homogeeninen eikä siinä ole hiukkasia.

Vaahdon esiintyminen tässä vaiheessa on normaalia.



Konsentraatin ja  
liuottimen seos 10 mg/ml

Tämä konsentraatin ja liuottimen seos sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia (vähintään 6 ml käytettävää liuosta). Toinen laimennus on tehtävä välittömästi (1 tunnin sisällä) vaiheen 2 ohjeiden mukaisesti.

Määrätyn annoksen antamiseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullollinen konsentraatin ja liuottimen seosta.

## Vaihe 2: Toinen (viimeinen) infuusio-liuoksen laimennus

### Vaihe 2.1

Vedä aseptisesti neulalla varustettuun mittaruiskuun tarvittava annos konsentraatin ja liuottimen seosta (sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia). Esimerkiksi 45 mg:n annos kabatsitakselia vastaa 4,5 ml:aa konsentraatin ja liuottimen seosta, joka on valmistettu vaiheen 1 mukaisesti.

Valmistusvaiheen 1 jälkeen pullon reunoille mahdollisesti jääneen vaahdon takia on suositeltavaa, että liuosta otettaessa neulaa pidetään pullon keskellä.

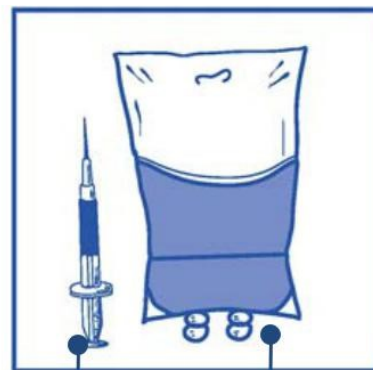


Konsentraatin ja  
liuottimen seos 10 mg/ml



## Vaihe 2.2

Injisoi annos steriiliin 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuosta sisältävään pakkaukseen, joka ei sisällä PVC-muovia. Infuusioliuoksen pitoisuuden on oltava välillä 0,10 mg/ml–0,26 mg/ml.

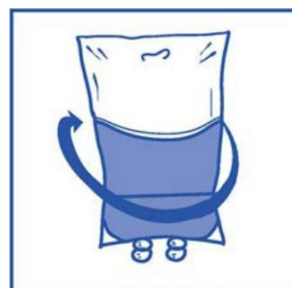


Tarvittava määrä  
konsentraatin ja  
liuottimen seosta

5-prosenttinen  
glukoosiliuos tai 0,9-  
prosenttinen (9 mg/ml)  
natriumkloridi-  
infuusioliuos

## Vaihe 2.3

Poista ruisku ja sekoita infuusiopussin tai pullon sisältö käsin heiluriliikkeellä.



## Vaihe 2.4

Kuten kaikki parenteraaliset liuokset, käyttövalmis infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Koska infuusioliuos on ylikyllästetty, se voi kiteytyä ajan kuluessa. Tällöin liuosta ei saa käyttää vaan se on hävitettävä.



Infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Käytettäväksi aiotun tuotteen säilytysaika voi kuitenkin olla pidempi kohdassa 6.3 mainituissa erityistapauksissa.

Annosteluun suositellaan letkunsisäisen 0,22 mikrometrin huokoskoon suodatinta (kokoon viitataan myös 0,2 mikrometrin huokoskokona).

Älä käytä PVC:stä valmistettuja infuusionestepakkauksia tai polyuretaanista valmistettuja infuusiolaitteita kabatsitakselin valmistukseen tai annosteluun.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin tässä erikseen mainittujen lääkeaineiden kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
23632 Höllviken  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36989

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.7.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel Medical Valley 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml av koncentratet innehåller 40 mg cabazitaxel.

En injektionsflaska med 1,5 ml (nominell volym) koncentrat innehåller 60 mg cabazitaxel.

Efter den första spädningen med all spädningsvätska innehåller varje ml lösning 10 mg cabazitaxel.

Observera: Både Cabazitaxel Medical Valley 60 mg/1,5 ml injektionsflaska med koncentrat (fyllnadsvolym: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) och injektionsflaskan med spädningsvätska (fyllnadsvolym: 5,67 ml) innehåller en överfyllnad för att kompensera för vätskeförluster under beredning. Denna överfyllnad försäkrar att man efter spädning med HELA innehållet av den medföljande spädningsvätskan, erhåller en lösning som innehåller 10 mg/ml cabazitaxel.

#### Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska med spädningsvätska innehåller 573,3 mg 96 %-ig etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar, färglös till ljusgul, trögflytande lösning fri från partiklar.

Spädningsvätskan är en klar och färglös lösning fri från partiklar.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cabazitaxel Medical Valley 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 Medical Valley 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 cabazitaxel 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 Cabazitaxel Medical Valley 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 cabazitaxel

<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 cabazitaxel 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 cabazitaxel 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 cabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup> .
Grad $> 2$ perifer neuropati	Avvakta behandling tills förbättring, reducera sedan dosen av cabazitaxel 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 med cabazitaxel övervägas. Det finns begränsad mängd data avseende patienter som fått lägre dos än 20 mg/m<sup>2</sup>.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Patienter med leverfunktionsnedsättning*

Cabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av cabazitaxel 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 cabazitaxel 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 cabazitaxel inte överskrida 15 mg/m<sup>2</sup>. Det finns dock endast begränsade effektdata för denna dos.

Cabazitaxel 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*

Cabazitaxel 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 cabazitaxel hos äldre patienter (se också avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

#### *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 cabazitaxeldosen övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringsätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot cabazitaxel, mot andra taxaner, mot polysorbit 80 eller mot något av hjälpämnen 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 cabazitaxel-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 cabazitaxel 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 cabazitaxel och sätter in lämplig behandling. Patienter som har utvecklat en överkänslighetsreaktion ska avsluta behandlingen med Cabazitaxel Medical Valley (se avsnitt 4.3).

#### Benmärgssuppression

Benmärgssuppression 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 cabazitaxel 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, 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 cabazitaxel (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 cabazitaxelbehandling eller avslutande av behandlingen kan vara nödvändig.

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

Om patienter får diarré efter administrering av cabazitaxel 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, inklusive dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med cabazitaxel (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 cabazitaxel. Patienter som behandlas med cabazitaxel 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 cabazitaxel 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 cabazitaxel (se avsnitt 4.8). Hemoglobin och hematokrit bör kontrolleras innan behandlingen med cabazitaxel samt om patienter uppvisar tecken eller symtom på anemi eller blodförlust. Försiktighet rekommenderas hos patienter med hemoglobin  $< 10 \text{ g/dl}$  och nödvändiga åtgärder bör vidtas om kliniskt behov finns.

#### Risk för njursvikt

Njurpåverkan har rapporterats i samband med sepsis, allvarlig uttorkning pga. 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 cabazitaxel. 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 cabazitaxel ska avslutas i händelse av försämring av njurfunktionen till njursvikt  $\geq$  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 cabazitaxelbehandlingen rekommenderas tills diagnosen fastställs. Tidig användning av understödjande åtgärder kan hjälpa till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta cabazitaxelbehandlingen 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 människor ( $\geq$  65 år) upplever vissa biverkningar inklusive neutropeni och febril neutropeni (se avsnitt 4.8).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Behandling med cabazitaxel 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 cabazitaxel (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 cabazitaxel övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

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

#### Hjälpämnen

Varje injektionsflaska med spädningsvätska innehåller 573 mg alkohol (etanol). Mängden alkohol i en dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 11 ml öl eller 5 ml vin. Den låga mängden 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.

Polysorbater kan påverka cirkulationen och hjärtat (t.ex. lågt blodtryck, förändring av hjärtslagen).

#### Preventivmetod

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

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

*In vitro*-studier har visat att cabazitaxel 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 cabazitaxels clearance motsvarande en ökning med 25 % i AUC. Därför ska samtidig användning av potenta CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, vorikonazol) undvikas eftersom en ökning i plasmakoncentrationen av cabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

#### CYP3A-inducerare

Upprepad administrering av rifampicin (600 mg en gång dagligen), en potent CYP3A-inducerare, resulterade i en ökning av cabazitaxels 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 cabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4). Vidare ska patienterna avstå från att ta Johannesört.

#### OATP1B1

Cabazitaxel 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 allvarliga eller fatala infektioner. Vaccination med levande försvagade vacciner ska undvikas hos patienter som får cabazitaxel. 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 cabazitaxel (se avsnitt 5.3) ska män använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling med cabazitaxel.

#### Graviditet

Det finns ingen information beträffande användningen av cabazitaxel hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid, för modern, toxiska doser (se avsnitt 5.3) och att cabazitaxel passerar placentabarriären (se avsnitt 5.3). Som med andra cytotoxiska läkemedel kan cabazitaxel orsaka fosterskador hos gravida kvinnor som exponerats.

Cabazitaxel är inte avsett för användning till kvinnor.

#### Amning

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

#### Fertilitet

Djurstudier har visat att cabazitaxel 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 cabazitaxel bör söka rådgivning om att spara sperma innan behandling.

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

Cabazitaxel har en måttlig påverkan 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 cabazitaxel tillsammans med prednison eller prednisolon har utvärderats i tre randomiserade, öppna, kontrollerade studier (TROPIC, PROSELICA och CARD) med totalt 1 092 patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som behandlats med 25 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxel en gång var tredje vecka. Patienterna fick i medeltal 6 till 7 cykler med cabazitaxel.

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 cabazitaxel. Den vanligaste biverkningarna ( $> 1,0$  %) som ledde till att man slutade med cabazitaxel 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 ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Rapporterade biverkningar och hematologiska avvikelser med cabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon från poolad analys (n = 1 092).

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)
	Anaemi <sup>a</sup>	1 073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeni <sup>a</sup>	1 008 (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	Sömlöshet		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
	Smakstörningar		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)
	Vallningar		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Rodnad			9 (0,8)	0
Andningsvägar, bröstcorg 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)
	Kräkningar	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)

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
	Bukspänning		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	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)
Renal and urinary disorders	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)
Reproduktions- organ och bröstkörtel	Bäckensmärta		20 (1,8)		5 (0,5)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrations- stället	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)
	Slemhinne- inflammation		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
Undersökningar	Viktninskning		81 (7,4)		0
	Ökade nivåer av aspartatamino- transferas		13 (1,2)		1 (< 0,1)

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
	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 % till 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 neutropen kolit) 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 cabazitaxelbehandling 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 cabazitaxel enligt prövaren.

#### *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/acetysalicylsyra 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, 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.

### Pediatrik population

Se avsnitt 4.2.

## Speciella patientgrupper

### *Äldre*

Av de 1 092 patienter som behandlades med cabazitaxel 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 till:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen känd antidot till cabazitaxel. 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

Cabazitaxel är ett antineoplastiskt ämne som verkar genom att lösa upp det mikrotubulära nätverket i cellerna. Cabazitaxel 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

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten med cabazitaxel 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 cabazitaxel  $25\text{ mg/m}^2$  intravenöst var tredje vecka i maximalt 10 cykler tillsammans med peroralt prednison eller prednisolon  $10\text{ mg}$  dagligen ( $n = 378$ ) eller att erhålla mitoxantron  $12\text{ mg/m}^2$  intravenöst var tredje vecka under maximalt 10 cykler tillsammans med peroralt prednison eller prednisolon  $10\text{ mg}$  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  $> 1\,500/\text{mm}^3$ , 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 cabazitaxel-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 cabazitaxel-gruppen och 4 i mitoxantron-gruppen. Antalet patienter som fullföljde studiebehandlingen (10 cykler) var  $29,4\%$  cabazitaxel-gruppen jämfört med  $13,5\%$  i jämförelsegruppen.

Total överlevnad var signifikant längre med cabazitaxel 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).

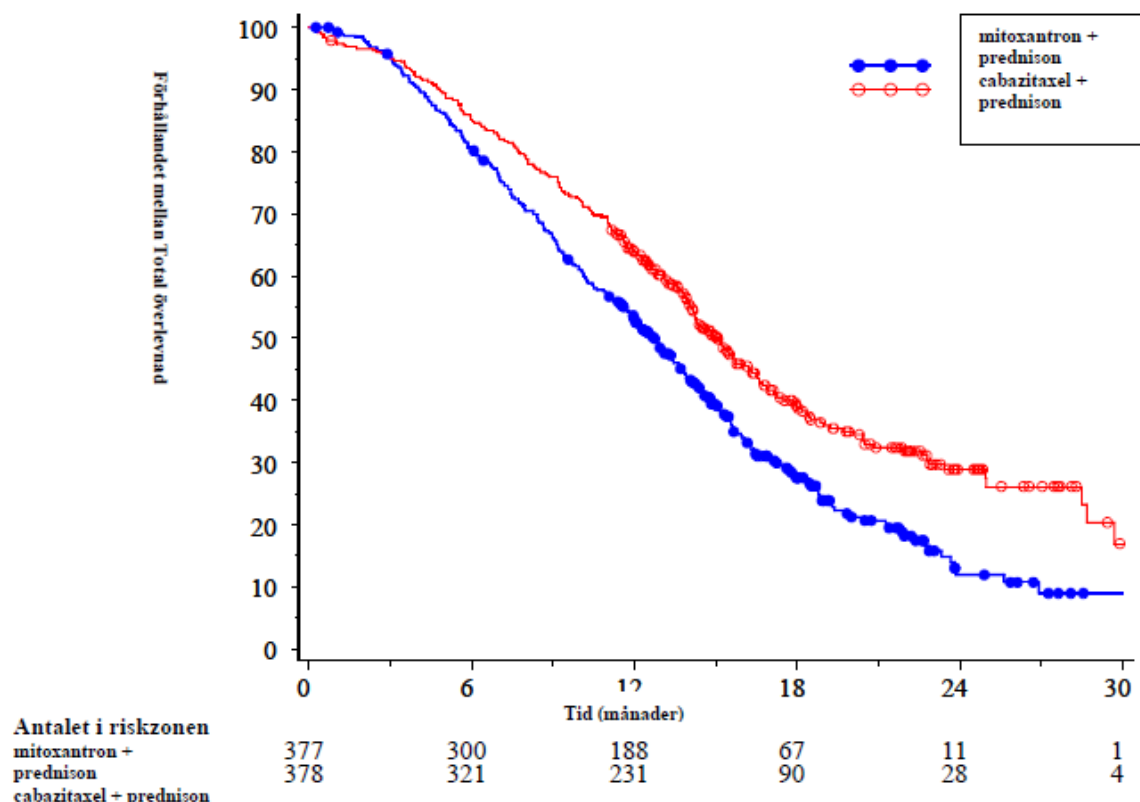
En subgrupp med 59 patienter fick en kumulativ dos av docetaxel på  $< 225\text{ mg/m}^2$  innan (29 patienter i cabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR (95% KI)  $0,96$  ( $0,49-1,86$ )).

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

	<b>cabazitaxel + prednison n = 378</b>	<b>mitoxantron + prednison n = 377</b>
<b>Total överlevnad</b>		
Antal patienter med dödsfall (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Median överlevnad (månader) (95 % KI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Hazard Ratio (HR) <sup>1</sup> (95 % KI)		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 cabazitaxel

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



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

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

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

Det fanns ingen statistisk skillnad mellan behandlingsarmarna vad gäller smärtprogression och smärtsvar.

I en likvärdig (non-inferiority) multicenter, multinationell, randomiserad öppen fas III studie (EFC11785), behandlades 1 200 patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. De randomiserades till att få antingen cabazitaxel 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 cabazitaxel 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 % KI: 1,025–1,393). Det var ingen statistisk skillnad avseende de andra sekundära endpoints (progressionsfri överlevnad (PFS), tumör och smärtsvar, tumör och smärt progression och fyra underkategorier av FACT-P).

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

	<b>CBZ20 + PRED</b> <b>n = 598</b>	<b>CBZ25 + PRED</b> <b>n = 602</b>
<b>Total överlevnad</b>		
Antal dödsfall, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Median överlevnad (95 % KI) (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 = cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED = prednison/prednisolon  
KI = 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 cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> jämfört med 25 mg/m<sup>2</sup>.

Säkerhetsprofilen för cabazitaxel 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 cabazitaxel med dosen 20 mg/m<sup>2</sup>.

Tabell 5 – Summering av säkerhetsdata för cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> armen jämfört med cabazitaxel 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 <math>\geq</math> 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 $\geq$ 3 neutropeni	41,8	73,3
Grad $\geq$ 3 anemi	9,9	13,7
Grad $\geq$ 3 trombocytopeni	2,6	4,2

CBZ20 = cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED = prednison/prednisolon

a Alla grader biverkningar med en incidens högre än 10 %

b Grad  $\geq$  3 biverkningar med en incidens högre än 5 %

c 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 cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka plus prednison/prednisolon 10 mg dagligen (n = 129) eller AR-riktade läkemedel (abirateron 1 000 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.

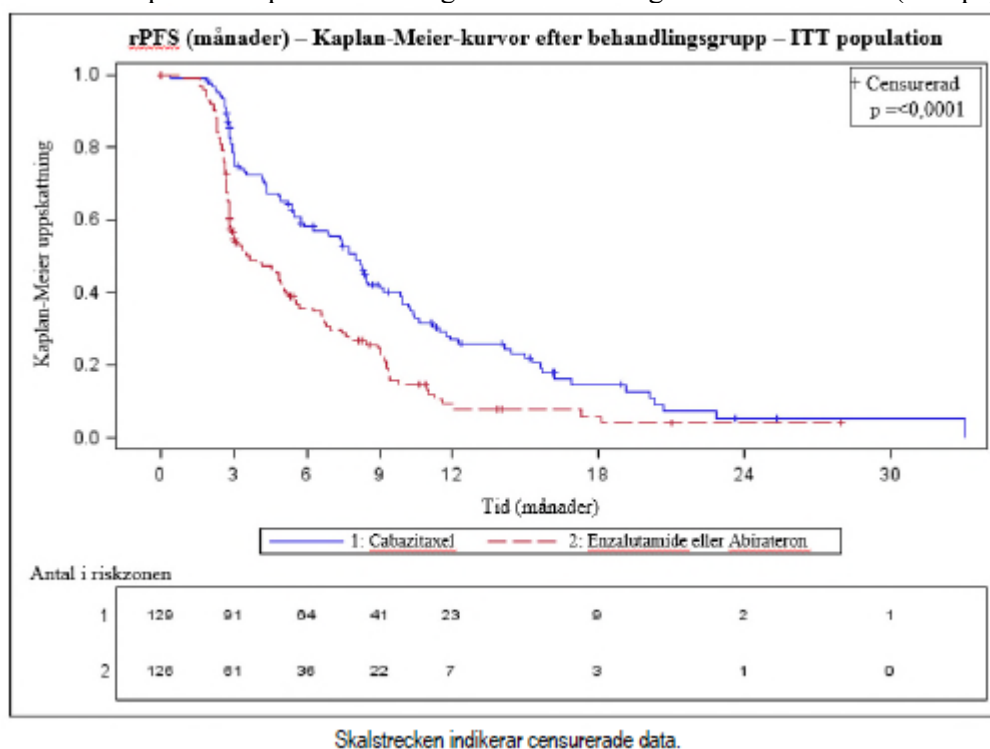
Studien nådde sin primära slutpunkt: rPFS var signifikant längre med cabazitaxel jämfört med AR-riktat läkemedel (8,0 månader respektive 3,7 månader), med en 46 % reduktion av risken för radiografisk progression jämfört med AR-riktat läkemedel (se tabell 6 och figur 2).

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

	cabazitaxel + 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 till 9,2)	3,7 (2,8 till 5,1)
Risikförhållande (HR) (95% KI)	0,54 (0,40 till 0,73)	
p-värde <sup>1</sup>	< 0,0001	

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

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



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.

Cabazitaxel var statistiskt överlägsen de AR-riktade komparatorerna för var och en av de alfaskyddade viktiga sekundära slutpunkterna inklusive total överlevnad (13,6 månader för cabazitaxel-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 cabazitaxel-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 cabazitaxel-armen kontra 14,3 % för AR-riktade läkemedelsarmen,  $p = 0,0003$ ) och bästa tumörsvår (36,5 % för cabazitaxel-armen kontra 11,5 % för AR-riktade läkemedelsarmen,  $p = 0,004$ ).

Säkerhetsprofilen för cabazitaxel 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 cabazitaxel-armen jämfört med 46,0 % i den AR-riktade läkemedelsarmen. Förekomsten av grad  $\geq 3$  allvarliga biverkningar var 31,7 % i cabazitaxel-armen jämfört med 37,1 % i AR-riktade läkemedelsarmen. Förekomsten av patienter som permanent avbröt studiebehandlingen på grund av biverkningar var 19,8 % i cabazitaxel-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 cabazitaxel-armen jämfört med 10,5 % i den AR-riktade läkemedelsarmen.

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för cabazitaxel för alla grupper av den pediatrika populationen för indikationen prostatacancer (se avsnitt 4.2 för information angående pediatrik användning).

Cabazitaxel 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 cabazitaxel 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 högggradigt 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 cabazitaxel 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> cabazitaxel hos patienter med metastatisk prostatacancer (n = 67), var C<sub>max</sub> 226 ng/ml (variationskoefficient (CV): 107 %) och nåddes i slutet av 1-timmens 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 4 870 l (2 640 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 cabazitaxel 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. Cabazitaxel 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 cabazitaxel var likvärdigt distribuerat mellan blod och plasma.

### Metabolism

Cabazitaxel metaboliseras framför allt i levern (> 95 %), främst via CYP3A-isoenzymer (80 %-90 %). Cabazitaxel 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 cabazitaxel utsöndras genom urin och avföring.

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

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

*In vitro* hämmade cabazitaxel inte Multidrog-Resistenta Proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller Organiska Katjon Transportörer (OCT1). Cabazitaxel hämmade transporten av P-glykoproteiner (Pgp) (digoxin, vinblastin), Bröstcancer-Resistenta-Proteiner (BCRP) (metotrexat) 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-17β-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 cabazitaxel vid dosen 25 mg/m<sup>2</sup> hos patienter var ungefär 80 % av den administrerade dosen eliminerad inom 2 veckor. Cabazitaxel utsöndras främst i avföringen som flertalet metaboliter (76 % av dosen); medan renal utsöndring av cabazitaxel och metaboliter står för mindre än 4 % av dosen (2,3 % som oförändrad medicinsk produkt i urinen).

Cabazitaxel 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 cabazitaxels farmakokinetik.

#### *Barn*

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

#### *Leverfunktionsnedsättning*

Cabazitaxel elimineras främst genom levermetabolism.

I en studie på 43 cancerpatienter med nedsatt leverfunktion sågs ingen påverkan av lätt (totalt bilirubin > 1 till ≤ 1,5 gånger det övre normalvärdet ULN eller ASAT > 1,5 gånger ULN) eller måttligt (totalt bilirubin > 1,5 till ≤ 3,0 gånger det övre normalvärdet ULN) nedsatt leverfunktion vad gäller cabazitaxels farmakokinetik. Den högsta tolererade dosen (MTD) var 20 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 cabazitaxels farmakokinetik på grund av nedsatt leverfunktion. Den högsta tolererade dosen (MTD) hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte fastställts.

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

#### *Njurfunktionsnedsättning*

Cabazitaxel 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 cabazitaxels 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 cabazitaxel 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 linsfibersvullnad/degeneration. Dessa effekter var partiellt reversibla efter 8 veckor.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med cabazitaxel.

Cabazitaxel 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 cabazitaxel 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).

Cabazitaxel påverkade inte parningsförmågan eller fertiliteten hos behandlade hanrättor. I toxicitetsstudier med upprepad dosering observerades degenerering av sädesblåsor och atrofi av tubuli seminiferi i testiklarna hos råttor och hos hundar observerades testikulär degeneration (minimal epitelial cellnekros i bitestikeln). Exponeringen hos djur var lika eller lägre än hos människa som fick kliniskt signifikanta doser av cabazitaxel.

Cabazitaxel inducerade embryofetal toxicitet hos honrättor 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 cabazitaxel. Cabazitaxel passerade placentabarriären hos råttor.

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

#### Miljöriskbedömning

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Koncentrat

Polysorbat 80 med små mängder citronsyra upp till pH 3,5 (i 5 % vattenlösning)

#### Spädningsvätska

Etanol 96 %

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6. Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset med polyuretan för beredning och administration av infusionslösningen.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

Koncentrat: 3 år

Spädningsvätska: 3 år

#### Efter den första spädningsvätskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 1 timme vid omgivande temperatur (15–30 °C). Ur en mikrobiologisk synvinkel ska blandningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringsförhållanden och förvaringstid användarens ansvar.

#### Efter final spädningsvätska i infusionspåsen/-flaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet av infusionslösningen har visats under 8 timmar vid omgivande temperatur (inkluderat 1 timmes infusionstid) och i 48 timmar under kylbetingelser (inkluderat 1 timmes infusionstid).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionen användas omedelbart. Om den inte används på en gång 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 former.

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppning och spädning finns i avsnitt 6.3.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller en injektionsflaska med koncentrat och en injektionsflaska med spädningsvätska:

- Koncentrat: 1,5 ml koncentrat i en 15 ml genomskinlig injektionsflaska av glas (typ 1) med en förslutning av klorbutylgummi förseglad med en aluminiumförslutning täckt med en ”flip-off”-kapsyl av plast.
- Spädningsvätska: 4,5 ml spädningsvätska i en 15 ml genomskinlig injektionsflaska av glas (typ 1) med en förslutning av klorbutylgummi förseglad med en aluminiumförslutning täckt med en ”flip-off”-kapsyl av plast.

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

Cabazitaxel 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 cabazitaxel lösningar. Man ska tänka på användningen av säkerhetsutrustning, skyddsåtgärder för personal (t.ex. handskar) och beredningsanvisningar. Om cabazitaxel 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.

Späd alltid ut koncentratet till infusionslösning med **hela** mängden medföljande spädningsvätska innan det tillsätts till en infusionslösning.

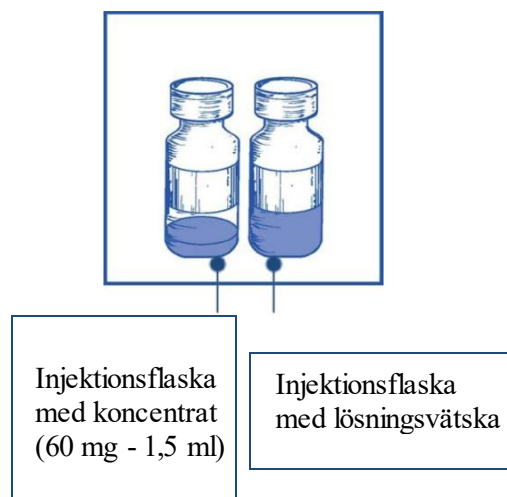
Läs **HELA** detta avsnitt noga innan blandning och spädning. Cabazitaxel behöver **TVÅ** spädningar innan administrering. Följ beredningsanvisningarna bifogade nedan.

Följande spädningsprocess i 2 steg måste utföras aseptiskt för att bereda infusionslösningen.

**Steg 1: Den första spädningen av koncentrat till infusionsvätska, lösning med den medföljande spädningsvätskan.**

**Steg 1.1**

Inspektera injektionsflaskan med koncentrat och den medföljande spädningsvätskan. Lösningen med koncentrat och spädningsvätskan ska vara klar och fri från partiklar.



**Steg 1.2**

Använd en spruta med en nål festsatt och dra aseptiskt upp **hela** innehållet av den medföljande spädningsvätskan genom att delvis vända flaskan.

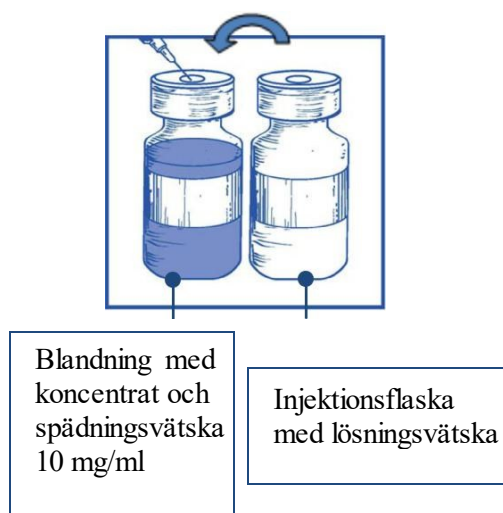


**Steg 1.3**

Injicera **hela** innehållet i motsvarande injektionsflaska med koncentrat.

För att begränsa skumbildning så mycket som möjligt när man injicerar spädningsvätskan, rikta nålen mot insidan av väggen och injicera långsamt.

När den är beredd innehåller den färdiga lösningen cabazitaxel 10 mg/ml.



### Steg 1.4

Ta bort sprutan och nålen och blanda försiktigt manuellt genom att vända flaskan upprepade gånger till man får en klar och homogen lösning. Det tar cirka 45 sekunder.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

### Steg 1.5

Låt lösningen stå i ungefär 5 minuter och kontrollera sedan att lösningen är homogen, klar och fri från partiklar.

Det är normalt att skummet kvarstår efter denna tidsperiod.

Detta resulterar i en lösning med koncentrat och spädningsvätska innehållande 10 mg/ml med cabazitaxel (med åtminstone 6 ml användbar volym). Den andra spädningen bör göras omedelbart (inom 1 timme) såsom beskrivs i Steg 2.

Mer än en injektionsflaska med lösningen innehållande koncentrat och spädningsvätska kan behövas för att ge den förskrivna dosen.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

## **Steg 2: Den andra (finala) spädningen till infusionsvätska, lösning**

### Steg 2.1

Dra aseptiskt upp den mängd som behövs av den blandade lösningen med koncentrat och spädningsvätska (10 mg/ml cabazitaxel), med en graderad spruta med en nål fastsatt. Som ett exempel, en dos på 45 mg cabazitaxel kräver 4,5 ml av blandningen med koncentrat och spädningsvätska som är beredd enligt steg 1.

Eftersom skum kan finnas kvar på injektionsflaskans vägg efter beredningen enligt Steg 1 så är det att föredra att hålla sprutnålen i mitten när man drar upp innehållet.

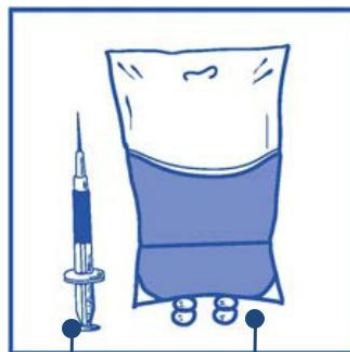


Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml



## Steg 2.2

Injicera lösningen i en steril PVC-fri behållare med antingen 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.

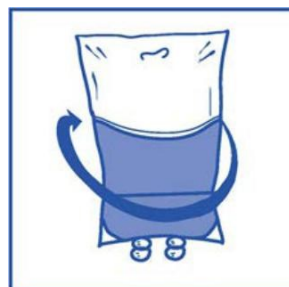


Erforderlig mängd med blandningen av koncentrat och spädningsvätska.

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

## Steg 2.3

Tag bort sprutan och blanda innehållet i infusionspåsen eller flaskan manuellt genom en roterande rörelse.



## Steg 2.4

Som med alla parenterala produkter ska den färdiga infusionslösningen inspekteras visuellt innan användning. Eftersom infusionslösningen är övermättad kan den kristalliseras över tiden. I dessa fall ska lösningen inte användas och 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 0,2 mikrometer) rekommenderas under administrering.

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset med polyuretan för beredning och administration av cabazitaxel.

Detta läkemedel får inte blandas med några andra läkemedel än de nämnda.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36989

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

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.7.2023