

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cabazitaxel medac 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml konsentraattia sisältää 20 mg kabatsitakselia.

Yhdessä 3 ml:n injektiopullossa konsentraattia on 60 mg kabatsitakselia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen injektiopullo konsentraattia sisältää 1,5 ml vedetöntä etanolia (1 185 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, keltainen tai ruskeankeltainen öljymäinen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Cabazitaxel medac -valmisteen käyttö on rajattava solunsalpaajien antoon erikoistuneisiin yksiköihin ja se tulee antaa 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

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

### Annosmuutokset

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

*Taulukko 1 – 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 pienennä kabatsitakseli-annosta 25 mg/m <sup>2</sup> :stä 20 mg/m <sup>2</sup> :een
Kuumeinen neutropenia tai neutropeninen infektio	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee tai korjautuu ja kunnes neutrofiiliarvo on $> 1\ 500$ solua/mm <sup>3</sup> , sitten pienennä kabatsitakseli-annosta 25 mg/m <sup>2</sup> :stä 20 mg/m <sup>2</sup> :een
Gradus $\geq 3$ ripuli tai jatkuva ripuli huolimatta oikeasta hoidosta, kuten nesteytyksestä ja elektrolyytitiputuksesta	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee tai ripuli loppuu, sitten pienennä kabatsitakseliannosta 25 mg/m <sup>2</sup> :stä 20 mg/m <sup>2</sup> :een
Gradus $\geq 2$ perifeerinen neuropatia	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee, sitten pienennä kabatsitakseliannosta 25 mg/m <sup>2</sup> :stä 20 mg/m <sup>2</sup> :een

Jos potilas saa edelleen jonkin näistä reaktioista annoksella 20 mg/m<sup>2</sup>, voidaan vielä harkita annoksen pienentämistä 15 mg/m<sup>2</sup>:een 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 [Upper Limit Normal, ULN]) tai 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. Cabazitaxel medac -valmistetta ei saa antaa potilaille, jotka sairastavat keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini  $> 1,5$  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 ( $CL_{CR} < 15$  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 hoitoa 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 kabatsitakselia pediatrien potilaiden hoitoon.

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

### Antotapa

Kabatsitakseli annetaan laskimoon.

Valmisteen valmistus- ja annostusohjeet, ks. kohta 6.6.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaitteita.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys kabatsitakselille, muille taksaaneille, polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Neutrofiliarvo on alle  $1\,500/\text{mm}^3$ .
- Kkivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 1,5 \times \text{ULN}$ ).
- 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 kabatsitakseli-infuusion aloittamisesta, joten laitteet ja välineet hypotension ja bronkospasmin hoitoon on oltava saatavilla. Vaikeita reaktioita, kuten yleistynyttä ihottumaa/eryteemaa, hypotensiota ja bronkospasmeja, voi esiintyä. Vaikeat yliherkkyysreaktiot vaativat kabatsitakselihoitoon välitöntä keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Kabatsitakselihoito on lopetettava yliherkkyysreaktion saaneilta potilailta (ks. kohta 4.3).

### Luuydinlama

Luuydinlama, jonka merkinä ilmenee neutropeniaa, anemiaa, trombositopeniaa tai pansytopeniaa, voi ilmaantua (ks. "Neutropeniariski" ja "Anemia" kohdassa 4.4 jäljempänä).

### Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitakselilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF:ää ASCOn (American Society of Clinical Oncology) ohjeiden ja/tai paikallisen hoitokäytännön mukaan neutropeniariskin pienentämiseksi tai neutropeenisten komplikaatioiden hoitamiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeninen 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 sädehoitajaksoja, huono ravitsemustila tai muu vaikea yleissairaus) altistaen heidät suurentuneelle komplikaatioriskille pitkittyneen neutropenian johdosta. G-CSF:n käytön on osoitettu pienentävän neutropenian esiintymistä ja lieventävän sen vaikeusastetta.

Neutropenia on kabatsitakselihoitoon 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 pienentää kuumeisen neutropenian tai pitkittyneen neutropenian ilmaantuessa oikeasta hoidosta huolimatta (ks. kohta 4.2).

Jatka hoitoa vasta, kun neutrofiliarvo 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. Kabatsitakselihoiton viivästyttäminen tai lopettaminen voi olla tarpeen.

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

Jos potilailla esiintyy ripulia kabatsitakselihoiton 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 viivästyttäminen tai annoksen pienentäminen 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 kabatsitakselihoitoa 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  $25 \text{ mg/m}^2$ :sta  $20 \text{ mg/m}^2$ :een perifeerisessä neuropatiassa, jossa  $\text{gradus} \geq 2$  (ks. kohta 4.2).

#### Anemia

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

#### Munuaisten vajaatoiminnan riski

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

Riittävä nesteytys on varmistettava kabatsitakselihoiton 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).

#### Hengityssairaudet

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

Jos kehittyä 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.

Kabatsitakselihoiton uudelleenaloittamisen hyödyt on arvioitava huolellisesti.

### Sydämen rytmihäiriöiden riski

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

### Läkkäät henkilöt

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

### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Cabazitaxel medac -hoito on vasta-aiheinen keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kokonaisbilirubiini  $> 1,5 \times \text{ULN}$ ) (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 suurentaa 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 pienentää kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 185 mg alkoholia (etanolia) per infuusiopullo, joka vastaa 395 mg/ml. Alkoholimäärä yhdessä infuusiopullossa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 30 ml:aa olutta tai 12 ml:aa viiniä.

Yksi 2,66 ml annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 15 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 2,5 mg/100 ml. Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

Haitallinen mm. raskaana oleville tai imettäville naisille sekä potilaille, joilla on alkoholiriippuvuus.

## **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 kuljettajaproteiinipolypeptidejä (Organic Anion Transport Polypeptides) OATP1B1. Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n substraattien (esim. statiinit, valsartaani, repaglinidi) kanssa on mahdollista, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen. OATP1B1:n substraattien anto on suositeltavaa 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**

### 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 suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kabatsitakselin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Riskiä rintaruokitulle lapselle ei voida poissulkea. Kabatsitakselia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeiden perusteella on havaittu, että kabatsitakseli vaikutti urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään ilman toiminnallista vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kuitenkin, kun otetaan huomioon taksaanien farmakologinen aktiivisuus, niiden genotoksinen vaikutus ja useiden tämän luokan yhdisteiden vaikutus hedelmällisyyteen eläinkokeissa, vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois.

Johtuen mahdollisesta vaikutuksesta miesten siittiösoluihin ja mahdollisesta altistumisesta siemennesteen kautta kabatsitakselilla hoidettavien miesten pitäisi käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon ajan ja heitä neuvotaan jatkamaan sitä 6 kuukautta viimeisen kabatsitakseliannoksen jälkeen. Kabatsitakselilla hoidettavien miesten pitäisi estää siemennesteensä joutumista kosketukseen toisten ihmisten kanssa hoidon aikana siemennesteen kautta tapahtuvan mahdollisen altistumisen vuoksi. Kabatsitakselilla hoidettavia miehiä neuvotaan hakemaan ohjeita siemennesteen säilyttämisestä ennen hoidon aloittamista.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kabatsitakselilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, 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, kastreatioresistentti eturauhassyöpä

ja joita hoidettiin kabatsitakseliannoksella 25 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein. Potilaille annettiin keskimäärin 6–7 syklin ajan kabatsitakselia.

Näiden kolmen tutkimuksen yhdistettyjen tulosten analyysiin 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  $\geq 3 = G \geq 3$ ).

Yleisyudessa 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)*

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia			Gradus $\geq 3$ n (%)
		n (%)	Hyvin yleinen	Yleinen	
Infektiot	Neutropeeninen infektio/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septinen sokki			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Selluliitti			8 (0,7)	3 (0,3)
	Virtsatietulehdus		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenssa		22 (2,0)		0
	Virtsarakontulehdus		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ylähengitysteiden infektio		23 (2,1)		0
	Vyöruusu		14 (1,3)		0
	Kandidiaasi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Veri ja imukudos	Neutropenia <sup>a*</sup>	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia <sup>a</sup>	1 073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia <sup>a</sup>	1 008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombosytopenia <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)
	Kuumeinen neutropenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys			7 (0,6)	0

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia			Gradus $\geq 3$ n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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)
	Orthostaattinen hypotensio			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kuumat aallot		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Punastelu			9 (0,8)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus		97 (8,9)		9 (0,8)
	Yskä		79 (7,2)		0
	Suunielun kipu		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Keuhkokuume		26 (2,4)		16 (1,5)
	Keuhkoembolia		30 (2,7)		23 (2,1)



Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia			Gradus $\geq 3$ n (%)
		n (%)			
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	460 (42,1)			51 (4,7)
	Pahoinvointi	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oksentelu	207 (19,0)			14 (1,3)
	Ummetus	202 (18,5)			8 (0,7)
	Vatsakipu		105 (9,6)		15 (1,4)
	Ruoansulatushäiriö		53 (4,9)		0
	Ylävatsakipu		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Peräpukamat		22 (2,0)		0
	Refluksitauti		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Peräsuolen verenvuoto		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suun kuivuminen		19 (1,7)		2 (0,2)
	Vatsan 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 kudος	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 (0,7)		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 virtsatie	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		21 (1,9)		14 (1,3)
	Munuaisten vajaatoiminta			8 (0,7)	6 (0,5)
	Vaikeutunut virtsaaminen		52 (4,8)		0
	Munuaiskoliikki		14 (1,3)		2 (0,2)
	Verivirtsaisuus	205 (18,8)			33 (0,3)
	Tiheävirtsaaisuus		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefroosi		25 (2,3)		13 (1,2)
	Virtsaumpi		36 (3,3)		4 (0,4)

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia			Gradus $\geq$ 3 n (%)
		n (%)	Hyvin yleinen	Yleinen	
	Inkontinenssi		22 (2,0)		0
	Virtsateiden obstruktio			8 (0,7)	6 (0,5)
Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		20 (1,8)		5 (0,5)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pyreksia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerinen edeema		96 (8,8)		2 (0,2)
	Limakalvojen tulehdus		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Kipu		36 (3,3)		7 (0,6)
	Rintakipu		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edeema			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Vilunväreet		12 (1,1)		0
	Huonovointisuus		21 (1,9)		0
Tutkimukset	Painonlasku		81 (7,4)		0
	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Kohonneet transaminaasit			7 (0,6)	1 (< 0,1)

<sup>a</sup> 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 -luokan 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 -luokan kuumeisen neutropenian esiintyvyys vaihteli 3,2 %:sta 8,6 %:iin.

Neutropeenisiä komplikaatioita (kuumeista neutropeniaa, neutropeenisiä 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-/aspiriinilääkitys, oli kirjattu, niitä todettiin melkein puolessa näistä tapauksista.

### *Muut laboratorioarvojen poikkeamat*

Yhdistettyjen tietojen analyysissä gradus  $\geq 3$  -luokan 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).

### *Hengityssairaudet*

Interstitiaalisia pneumonia-/pneumoniittitapauksia ja interstitiaalisia keuhkosairaustapauksia, joskus kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu. Tapausten yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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 eturauhassyöpätutkimuksessa 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 trombositopenia (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).

m<sup>2</sup>

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Kabatsitakselille ei ole tunnettua vastalääkettä. Yliannostuksen odotettavissa olevat komplikaatiot ovat haittavaikutusten paheneminen, kuten luuydinsuppressio ja ruuansulatuselimistön ongelmat. Yliannostustapauksessa potilas pitäisi pitää erikoistuneessa yksikössä ja tarkan valvonnan alaisena. Potilaille pitäisi antaa terapeutista G-CSF:ää mahdollisimman pian yliannostuksen huomaamisen jälkeen. Muuten on hoidettava oireiden mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, 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 johtaen solutoimintojen estoon mitoosissa 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, vaiheen III monikeskustutkimuksessa (EFC6193) potilaille, joilla oli levinnyt, kastroaioresistentti eturauhassyöpä, joita 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 antigenin eli PSA-arvon nousu, kivun voimistuminen tai kuolema mistä syystä tahansa sen mukaan, mikä näistä tapahtui ensin, RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan arvioitu kasvainvaste (Tumour Response Rate), PSA-arvon nousu (määriteltynä  $\geq 25$  %:n kasvu tai  $> 50$  %:n 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] – kaavakeella ja Analgesic Score [AS]-kipulääkityspisteityksellä) sekä kipuvaste (määriteltynä kahta pistettä suurempana laskuna lähtötilanteen mediaani-PPI:stä ilman samanaikaista lisäystä kipulääkityspisteityksessä [Analgesic Score, AS] tai  $\geq 50$  %:n laskuna kipulääkkeiden käytössä verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteitykseen [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, kastroaioresistentti eturauhassyöpä, joka oli joko RECIST-kriteereillä mitattavissa tai ei mitattavissa oleva sairaus, johon liittyi nousevat PSA-arvot tai uusien leesioiden ilmaantuminen ja suorituskyky 0–2 Eastern Cooperative Oncology Groupin (ECOG) määritelmän mukaan. Potilaiden neutrofiilitason piti olla  $> 1\,500/\text{mm}^3$ , verihiutaleiden  $> 100\,000/\text{mm}^3$ , hemoglobiinin  $> 10$  g/dl, kreatiniinin  $< 1,5$  x ULN,

kokonaisbilirubiinin < 1 x ULN, ASAT ja ALAT < 1,5 x ULN.

Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai oli ollut sydäninfarkti edellisten 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. Kabatsitakselia saaneessa ryhmässä 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.

Mediaani syklien määrä oli 6 kabatsitakselia saaneessa ryhmässä ja 4 mitoksantroniryhmässä. Tutkimuksen loppuun asti (10 sykliä) olleita potilaita oli 29,4 % kabatsitakselia saaneessa ryhmässä ja 13,5 % vertailuryhmässä.

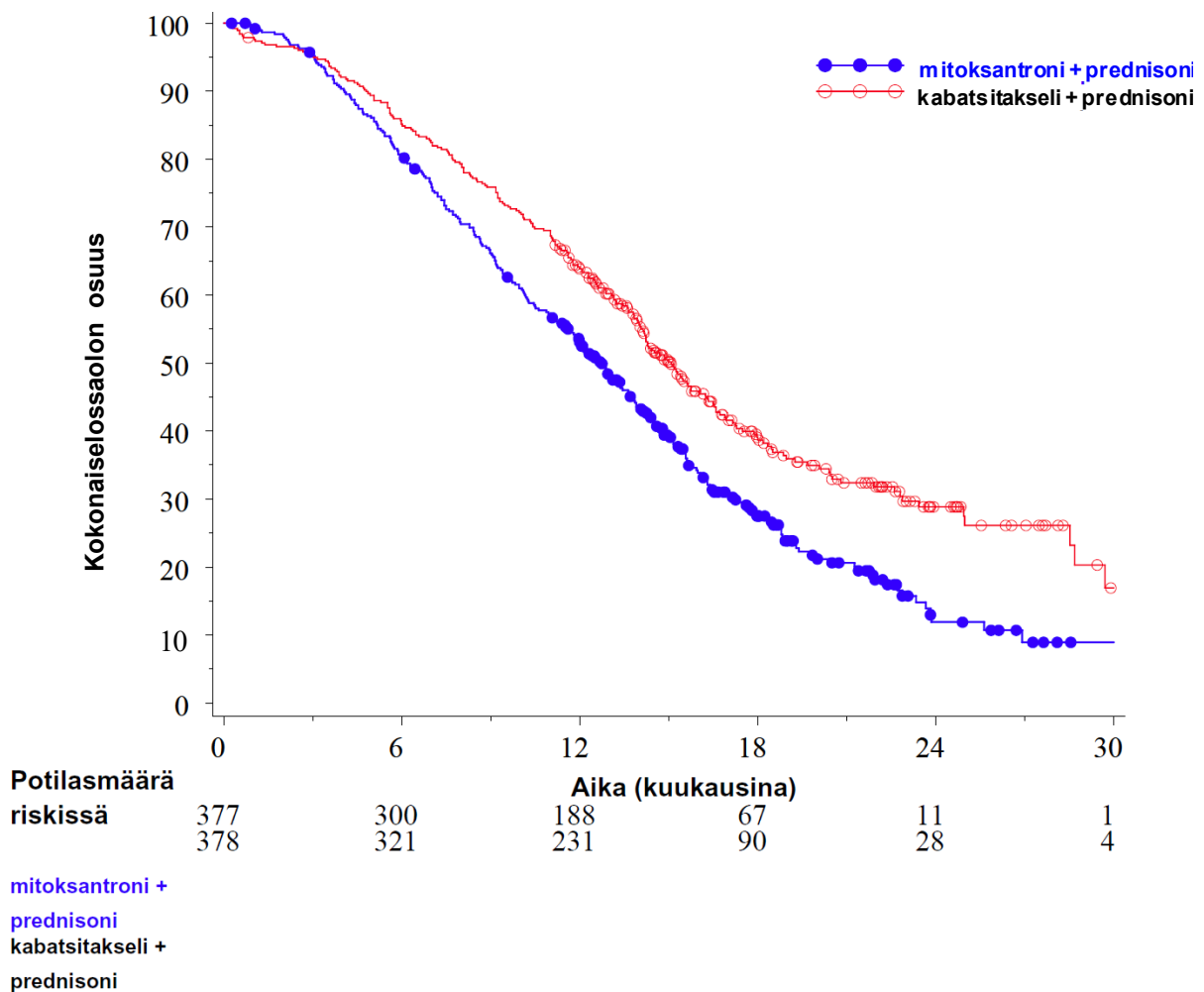
Kokonaiselossaoloaika oli merkitsevästi pidempi kabatsitakselia saaneessa ryhmässä verrattuna mitoksantroniryhmään (15,1 kuukautta vs. 12,7 kuukautta vastaavasti) ja siihen liittyi 30 %:n kuoleman riskin alenema verrattuna mitoksantroniryhmään (ks. taulukko 3 ja kuva 1).

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

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

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

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



Kuvio 1 – Kokonaiselossaoloaika (EFC6193-tutkimus) 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 %:n CI) 0,74 (0,64–0,86),  $p < 0,0001$ .

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

PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat toteutuivat kabatsitakseliryhmässä. Mediaaniaika PSA-arvon nousuun oli 6,4 kuukautta (95 %:n CI: 5,1-7,3) kabatsitakseliryhmän potilailla verrattuna mitoksantroniryhmän potilaisiin 3,1 kuukautta (95 %:n CI: 2,2-4,4), HR 0,75 kuukautta (95 %:n CI 0,63-0,90),  $p = 0,0010$ . PSA-vasteen sai 39,2 % kabatsitakseliryhmän potilaista (95 %:n CI: 33,9-44,5) vs. 17,8 % mitoksantroniryhmän potilaista (95 %:n 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, vaiheen III monikeskustutkimuksessa (EFC11785) 1 200 potilasta, joilla oli levinnyt kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakseliä 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 %:n 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> n = 598	<b>CBZ25+PRED</b> n = 602
<b>Kokonaiselossaoloaika</b>		
Kuolemat, lkm (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Mediaani elossaoloaika (95 %:n 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 %:n UCI	1,184	-
1-suuntainen 95 %:n 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> n = 580	<b>CBZ25+PRED</b> n = 595
Syklien lukumäärän mediaani/ hoidon keston mediaani	6/18 viikkoa	7/21 viikkoa
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden annosta pienennettiin 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 %)

**Haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet<sup>a</sup> [%]**

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
Dysgeusia	7,1	10,6

**Gradus  $\geq 3$  haittavaikutukset<sup>b</sup> (%)**

Kliininen neutropenia	2,4	9,6
Kuumeinen neutropenia	2,1	9,2

**Veriarvojen poikkeamat<sup>c</sup> (%)**

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 metastaatinen, kastraatioresistentti 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).

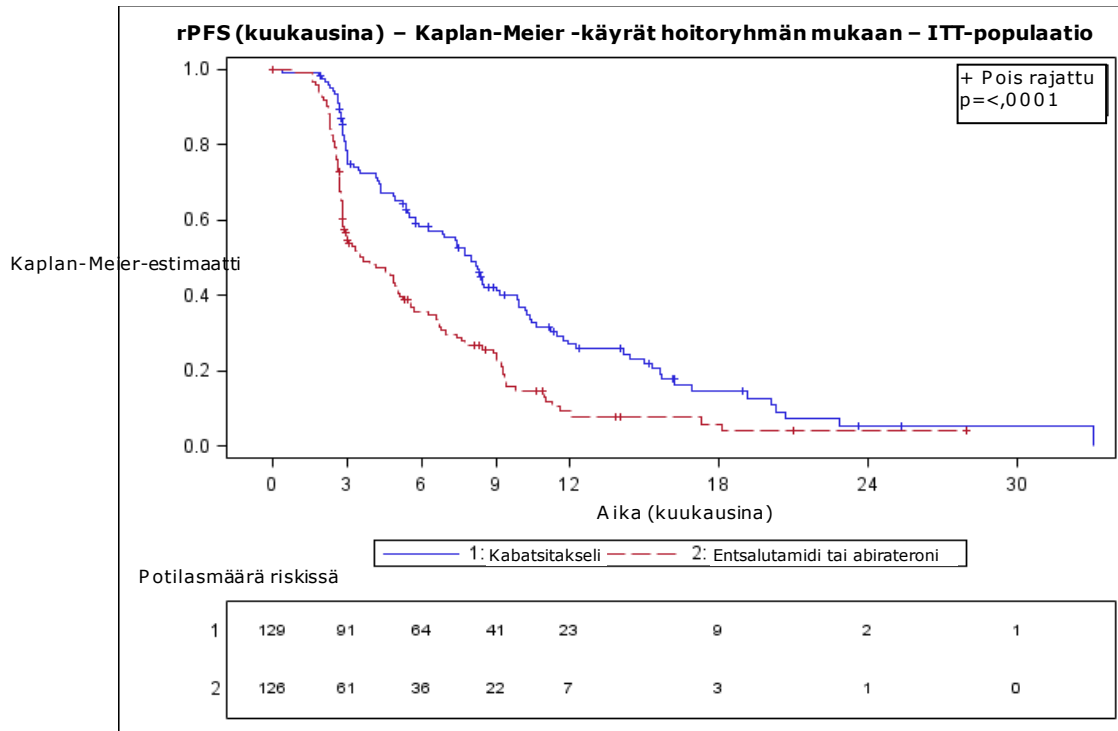
*Taulukko 6 – Kabatsitakselihoidon teho CARD-tutkimuksessa metastaatista, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (Intent-to-treat-analyysi) – radiologisesti todennettu etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS)*

	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, merkitsevyyden kynnsarvo = 0,05



Poikkiviivat tarkoittavat, että tietoja on rajattu pois.



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

Suunniteltujen, lähtötilanteen mukaisiin stratifointitekijöihin 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;  $p = 0,008$ ), etenemisvapaata 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,  $p = 0,0004$ ).

Kabatsitakselin annoksella 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 velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kabatsitakselin käytöstä eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Kabatsitakselia arvioitiin avoimessa vaiheen ½ monikeskustutkimuksessa, johon otettiin kaiken kaikkiaan 39 pediatrista potilasta (iältään 4-18 vuotta tutkimuksen osassa vaihe 1 ja 3-16 vuotta osassa vaihe 2). Vaiheen 2 tutkimus ei osoittanut kabatsitakselin tehoa ainoana lääkkeenä pediatrisessa väestössä uusiutuneen tai refraktäärin diffuusin aivosiltaglioman (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) eikä pahanlaatuisen glioman (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 25 mg/m<sup>2</sup> kabatsitakseli-infuusion 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 välillä 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 %). Kabatsitakseli on pääasiallinen yhdiste plasmassa ihmisen verenkierrossa. Plasmasta todettiin seitsemän metaboliittia (mukaan lukien 3 aktiivista metaboliittia O-demetylaatioista), joista päämetaboliitille altistuminen vastasi 5 %:sta vaikuttavalle aineelle altistumisesta. Ihmisvirtsaan ja ulosteisiin erittyi noin 20 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 (annettuna 25 mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksena yhden tunnin infuusiona) ei muuttanut midatsolaamin, CYP3A-tutkimussubstraatin, pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A-substraattien terapeuttien annosten antamisella samaan aikaan kabatsitakselin kanssa ei odoteta olevan mitään kliinistä merkitystä.

Riski lääkeaineiden 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:tä ja MRP2:a 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

##### *Iäkkäät 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 farmakokinetiikkaan.

##### *Pediatriset potilaat*

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

##### *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 keskivaikean (kokonaisbilirubiini > 1,5, ≤ 3,0 x ULN) maksan vajaatoiminnan vaikuttavan kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurin siedetty kabatsitakseliannos (MTD) oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 20 mg/m<sup>2</sup> ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 mg/m<sup>2</sup>. Kolmella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN) sairastavalla potilaalla havaittiin 39 %:n alenema puhdistumassa verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin, mikä viittaa siihen, että vaikealla maksan vajaatoiminnalla on vaikutusta kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. 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 keskivaikeaa tai 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 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min), osoitti, että lievä ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Tämä vahvistettiin erillisessä vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli kiinteä kasvain ja normaali munuaisten toiminta (8 potilasta), keskivaikea 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 viikottain kliinisiä pitoisuuksia pienempiä hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla, kuten maksan

arteriolaarisella/periarteriolaarisella nekroosilla, sappitiehysten 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 annettaessa kliinisiä pitoisuuksia suurempia hoitoannoksia vastaavia määriä lääkettä. 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 mikrotumien määrän kasvua rottien *in vivo* -testissä. Nämä genotoksisuuslöydökset ovat kuitenkin ominaisia yhdisteen farmakologiselle vaikutukselle (tubuliinin depolymerisaation estäminen) ja niitä on havaittu lääkettäillä, joilla on samanlainen farmakologinen vaikutus.

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 annettuna naarasrottien laskimoon kerran päivässä tiineyspäivien 6-17 ajan. Tällä oli yhteys toksisuuteen emoille ja se johti sikiöiden kuolemiin ja sikiöiden keskimääräisen painon laskuun liittyneenä luurangon kehityksen viivästymiseen. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisiä pitoisuuksia pienemmille annoksille kabatsitakselia. Kabatsitakseli kulkeutui rottien istukan seinämän lävitse.

Kabatsitakseli ja sen metaboliitit erittyivät rottien rintamaitoon 1,5 %:n pitoisuudeksi asti annetusta annoksesta 24 tunnin aikana.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 80  
Vedetön etanoli  
Sitruunahappo

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

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

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

### Injektiopullon avaamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä on osoitettu 4 viikon ajan 2-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä käyttöaika saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa.

### Infuusiopussiin tai -pulloon lisäämisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä on osoitettu 14 päivän ajan 2-8 °C:n lämpötilassa ja 48 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa PVC:ttömässä infuusiosäiliössä säilytettynä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä käyttöaika saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

3 ml konsentraattia kirkaassa lasisessa injektiopullossa, jossa on halobutyylikumitulppa, alumiinitiviste ja muovinen irti napsautettava korkki. Saatavilla on yhden ja kymmenen injektiopullon pakkaukset. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

### Käyttövalmiin infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä muita kabatsitakselilääkevalmisteita, jotka sisältävät 2 infuusiopulloa (konsentraatti ja liuos), Cabazitaxel medac 20 mg/ml infuusiokonsentraatin kanssa, joka sisältää vain yhden 3 ml:n (60 mg/3 ml) infuusiopullon.

**Cabazitaxel medac 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten EI vaadi laimennusta liuottimella, ja se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.**

### Vaihe 1

Jos infuusiopullot säilytetään jääkaapissa, anna tarvittavan määrän kabatsitakselikonsentraattia sisältäviä pulloja seistä 20-25 °C:n lämpötilassa 5 minuutin ajan ennen käyttöä.

Tarvittavan annoksen antamiseen saatetaan tarvita useampi kuin yksi infuusiopullo 20 mg/ml kabatsitakselikonsentraattia. Vedä aseptisesti tarvittava määrä kabatsitakseli-infuusiokonsentraattia kalibroituun ruiskuun, jossa on 21 G:n neula. Älä vedä koko pullon sisältöä ruiskuun tarkistamatta ensin määrää, sillä ylitäytön määrä voi olla huomattava.

**Jokainen millilitra lääkevalmistetta sisältää 20 mg kabatsitakselia.**

### Vaihe 2

Tarvittava määrä kabatsitakselikonsentraattia liuosta varten on injisoitava 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.

### Vaihe 3

Poista ruisku ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö käsin heiluriliikkeellä.

### Vaihe 4

Kuten kaikki parenteraaliset liokset, 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.

Antoon suositellaan letkunsisäisen 0,22 mikrometrin huokoskoon suodatinta (0,2 mikrometrin huokoskoko tarkoittaa samaa).

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

Kabatsitakselia ei saa sekoittaa muiden kuin tässä erikseen mainittujen lääkeaineiden kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa  
Tel.: +49 4103 8006-0  
Fax: +49 4103 8006-100

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

40372

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.08.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel medac 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml av koncentratet innehåller 20 mg kabazitaxel.

En injektionsflaska med 3 ml koncentrat innehåller 60 mg kabazitaxel.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska med koncentrat innehåller 1,5 ml vattenfri etanol (1185 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

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

Koncentratet är en klar, gul till brungul oljig lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Kabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon är avsett 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 kabazitaxel 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 tillgängliga (se avsnitt 4.4).

#### Premedicinering

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

- antihistamin (dexklorfeniramin 5 mg eller difenhydramin 25 mg eller liknande)
- kortikosteroid (dexametason 8 mg eller liknande)
- H<sub>2</sub>-antagonist (ranitidin eller liknande) (se avsnitt 4.4).

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

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

#### Dosering

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

### Dosjustering

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

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

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

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

### Särskilda patientgrupper

#### *Patienter med leverfunktionsnedsättning*

Kabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av kabazitaxel ska minskas till 20 mg/m<sup>2</sup> hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 1$  till  $\leq 1,5$  gånger det övre normalvärdet [ULN] eller ASAT  $> 1,5$  gånger ULN). Administrering av kabazitaxel ska ges med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion och övervakas noggrant med avseende på säkerhet. Cabazitaxel medac ska inte ges till patienter med måttlig till gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 1,5$  gånger högre än ULN), (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Patienter med njurfunktionsnedsättning*

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

#### *Äldre*

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

#### *Samtidig användning av andra läkemedel*

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

#### *Pediatrik population*

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



### Administreringsätt

Kabazitaxel är för intravenös användning.

Anvisningar om beredning och administrering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Infusionsbehållare av PVC och infusionsset av polyuretan ska inte användas.

Kabazitaxel får inte blandas med några andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot kabazitaxel eller andra taxaner, mot polysorbat 80 eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Neutrofilantal lägre än 1500/mm<sup>3</sup>.
- Måttlig till gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 x ULN).
- Samtidig vaccination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighetsreaktioner

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

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

#### Benmargssuppression

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

#### Risk för neutropeni

Patienter som behandlas med kabazitaxel kan erhålla profylaktisk G-CSF-behandling i enlighet med riktlinjer från 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 kabazitaxel (se avsnitt 4.8). Veckovis monitorering av komplett blodstatus är väsentlig under cykel 1 och därefter innan varje behandlingscykel så att dosen kan justeras om det behövs.

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

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

#### Gastrointestinal påverkan

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

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

Om patienter får diarré efter administrering av kabazitaxel kan de behandlas med vanliga läkemedel mot diarré. Åtgärder ska vidtas för att rehydrera patienten. Diarré kan förekomma mer frekvent hos patienter som fått buk- och bäckenbestrålning innan. Uttorkning är mer vanligt hos patienter från 65 år och uppåt. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att rehydrera patienterna samt övervaka och korrigera

serumelektrolytnivåerna, främst kalium. Framflyttande av behandling eller dosreduktion kan vara nödvändigt vid diarré av grad  $\geq 3$  (se avsnitt 4.2). Om patienter blir illamående eller kräks kan de behandlas med vanlig antiemetika.

#### *Risk för allvarliga gastrointestinala reaktioner*

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

#### Perifer neuropati

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

#### Anemi

Anemi har observerats hos patienter som erhållit kabazitaxel (se avsnitt 4.8). Hemoglobin och hematokrit bör kontrolleras före behandlingen med kabazitaxel samt om patienter uppvisar tecken eller symtom på anemi eller blodförlust. Försiktighet rekommenderas hos patienter med hemoglobin < 10 g/dl och nödvändiga åtgärder bör vidtas om kliniskt behov finns.

#### Risk för njursvikt

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

Tillräcklig vätsketillförsel ska säkerställas under hela behandlingen med kabazitaxel. Patienten ska uppmärksammas på att omedelbart rapportera betydande ändringar av mängden daglig urin. Serumkreatinin ska mätas från start, vid varje räkning av blodceller och närhelst patienten rapporterar en förändring i urinmängden. Behandling med kabazitaxel 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 kabazitaxelbehandlingen rekommenderas tills diagnos fastställts. Tidig användning av understödjande åtgärder kan hjälpa till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta kabazitaxelbehandlingen måste noga övervägas.

#### Risk för hjärtarytmier

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

#### Äldre

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

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Behandling med Cabazitaxel medac är kontraindicerad hos patienter med måttlig till gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1,5 gånger ULN) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

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

### Interaktioner

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

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

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 1185 mg etanol (alkohol) per injektionsflaska, motsvarande 395 mg/ml. Mängden per injektionsflaska av detta läkemedel motsvarar mindre än 30 ml öl eller 12 ml vin.

En dos på 2,66 ml av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 15 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 2,5 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Skadligt för bland annat ammande eller gravida kvinnor och för personer som lider av alkoholism.

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

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

### CYP3A-hämmare

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

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

### CYP3A-inducerare

Upprepad administrering av rifampicin (600 mg en gång dagligen), en potent CYP3A-inducerare, resulterade i en ökning av kabazitaxels clearance med 21 % motsvarande en minskning av AUC med 17 %.

Därför ska samtidig användning av potenta CYP3A-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) undvikas eftersom en minskning i plasmakoncentrationen av kabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4). Vidare ska patienterna avstå från att ta johannesört.

### OATP1B1

Kabazitaxel har *in vitro* visat sig hämma transportproteinerna i OATP1B1, organisk anjontransportpolypeptid. 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 3 timmar efter avslutad infusion rekommenderas innan administrering av OATP1B1-substrat.

### Vaccinationer

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

sådan vaccinering kan vara försvagat.

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

##### Graviditet

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

Kabazitaxel rekommenderas inte under graviditet och inte heller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

##### Amning

Tillgängliga farmakokinetiska data från djurstudier har visat att kabazitaxel och dess metaboliter utsöndras i modersmjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Kabazitaxel ska inte användas under amning.

##### Fertilitet

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

På grund av möjlig påverkan på manliga könsceller och på möjlig exponering via sädesvätskan, ska män som behandlas med kabazitaxel använda effektivt preventivmedel under behandlingen och rekommenderas att fortsätta med det ytterligare 6 månader efter sista behandlingen med kabazitaxel. På grund av möjlig exponering via sädesvätska ska män som behandlas med kabazitaxel skydda andra mot kontakt med ejakulatet under behandlingen. Män som behandlas med kabazitaxel bör söka rådgivning om att spara sperma innan behandling.

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

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Incidensen från den poolade analysen av dessa tre studier presenteras nedan och i tabellistan.

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

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

Lista med biverkningar i tabellformat

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

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

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

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

Organklass	Biverkning	Alla grader n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
	Neutropen infektion/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
Infektioner och infestationer	Septisk chock			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulit			8 (0,7)	3 (0,3)
	Urinvägsinfektion		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influensa		22 (2,0)		0
	Cystit		22 (2,0)		2 (0,2)
	Övre luftvägsinfektion		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidainfektion		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni <sup>a</sup> *	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemi <sup>a</sup>	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeni <sup>a</sup>	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopeni <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febril neutropeni		87 (8,0)		87 (8,0)
Immunsystemet	Överkänslighet			7 (0,6)	0
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
	Smakstörning		56 (5,1)		0
	Perifer neuropati		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifer sensorisk neuropati		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropati			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesi		46 (4,2)		0
	Hypestesi		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)

Organklass	Biverkning	Alla grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
	Ischias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Ögon	Konjunktivit		11 (1,0)		0
	Ökat tårflöde		22 (2,0)		0
Öron och balansorgan	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Hjärtat*	Förmaksflimmer		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Blodkärl	Hypotension		38 (3,5)		5 (0,5)
	Djup ventrombos		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertension		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatisk hypotension			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Rodnad		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Vallningar			9 (0,8)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd		97 (8,9)		9 (0,8)
	Hosta		79 (7,2)		0
	Smärta i munhåla och svalg		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumoni		26 (2,4)		16 (1,5)
	Lungemboli		30 (2,7)		23 (2,1)
Magtarmkanalen	Diarré	460 (42,1)			51 (4,7)
	Illamående	347 (31,8)			14 (1,3)
	Kräkning	207 (19,0)			14 (1,3)
	Förstoppning	202 (18,5)			8 (0,7)
	Buksmärta		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsi		53 (4,9)		0
	Övre buksmärtor		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemorroider		22 (2,0)		0
	Gastroesofageal refluxsjukdom		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektalblödning		14 (1,3)		4 (0,4)
	Muntorrhet		19 (1,7)		2 (0,2)
	Bukspänning		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatit		46 (4,2)		2 (0,2)
		Tarmvred*			7 (0,6)
	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	Alopeci		80 (7,3)		0
	Torr hud		23 (2,1)		0
	Erytem			8 (0,7)	0
	Nagelbesvär		18 (1,6)		0

Organklass	Biverkning	Alla grader n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	166 (15,2)			24 (2,2)
	Ledvärk		88 (8,1)		9 (0,8)
	Smärta i extremitet		76 (0,7)		9 (0,8)
	Muskelspasmer		51 (4,7)		0
	Myalgi		40 (3,7)		2 (0,2)
	Muskuloskeletala bröstsmärta		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskelsvaghet		31 (2,8)		1 (0,2)
	Flanksmärta		17 (1,6)		5 (0,5)
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt		21 (1,9)		14 (1,3)
	Njursvikt			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuri		52 (4,8)		0
	Renal kolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuri	205 (18,8)			33 (0,3)
	Pollakisuri		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
Uretäroblockering			8 (0,7)	6 (0,5)	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bäckensmärta		20 (1,8)		5 (0,5)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteni	227 (20,8)			32 (2,9)
	Feber		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifert ödem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Slemhinneinflammation		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Smärta		36 (3,3)		7 (0,6)
	Bröstsmärta		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödem			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Frossa		12 (1,1)		0
	Sjukdomskänsla		21 (1,9)		0
Undersökningar	Viktnedgång		81 (7,4)		0
	Ökade nivåer av aspartataminotransferas		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminasstegring			7 (0,6)	1 (< 0,1)

<sup>a</sup> baserat på laboratorievärden

\* se avsnitt nedan för mer information

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Neutropeni och associerade kliniska händelser*

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

Incidensen av grad  $\geq 3$  neutropeni baserad på laboratoriedata varierade mellan 44,7 % och 76,7 % beroende på användning av G-CSF, där användning av G-CSF-profylax gav den lägsta rapporterade

incidensen. På samma sätt varierade incidensen av grad  $\geq 3$  febril neutropeni från 3,2 % till 8,6 %. Neutropena komplikationer (inklusive febril neutropeni, neutropena infektioner/sepsis och 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 kabazitaxelbehandling var 1,0 %, färre än 0,1 % av dessa händelser var grad  $\geq 3$ . Incidensen för förmaksflimmer var 1,3 %. Hjärtsvikt rapporterades för 2 patienter (0,2 %), ett av dessa fall resulterade i dödlig utgång. Fatalet kammarflimmer rapporterades hos 1 patient (0,3 %), och hjärtstillestånd hos 3 patienter (0,5 %). Ingen av dessa händelser ansågs vara relaterad till kabazitaxel enligt prövaren.

#### *Hematuri*

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

#### *Andra laboratorieavvikelser*

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

#### *Magtarmkanalen*

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.

#### Pediatrisk population

Se avsnitt 4.2.

#### Övriga särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

Av de 1092 patienter som behandlades med kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> i prostatacancerstudierna var 755 patienter 65 år eller äldre inklusive 238 patienter som var äldre än 75 år.

Följande icke-hematologiska biverkningar rapporterades med en frekvens  $\geq 5$  % högre hos patienter 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter: trötthet (33,5 % jämfört med 23,7 %), asteni (23,7 % jämfört med 14,2 %), förstoppning (20,4 % jämfört med 14,2 %) och andnöd (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 (se detaljer nedan).

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska ämnen, taxaner, ATC-kod: L01CD04

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för kabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon har utvärderats i en randomiserad öppen, internationell multicenterstudie i fas III (EFC6193) hos patienter med kastrationsresistent metastatisk prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxel.

Total överlevnad (overall survival, OS) var det primära resultatmåttet (effekt) i studien.

Sekundära resultatmått inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS [definierad som tid från randomisering till tumörprogression, progression av prostataspecifikt antigen (PSA) och tilltagande smärta eller död oavsett anledning, beroende på vad som inträffar först]), tumorsvarsfrekvens (tumour response rate) baserat på RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), 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 (skattad enligt skalan PPI [Present Pain Intensity] från McGill-Melzack-frågeformuläret och en smärtpoäng [Analgesic Score, AS]) samt smärtsvar (definierat som en 2 poängs större reduktion från median-PPI vid baslinjen utan samtidig ökning i AS, eller en reduktion på  $\geq 50$  % av användning av analgetika från medelvärdet vid baslinjen utan samtidig ökning av smärta).

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

Denna studie inkluderade patienter över 18 år med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer antingen mätbar via RECIST-kriterierna eller icke mätbar sjukdom med ökande PSA-nivåer eller nya lesioner och med utförandestatus 0 till 2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Patienterna skulle ha neutrofiler > 1 500/mm<sup>3</sup>, blodplättar > 100 000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin > 10 g/dl, kreatinin < 1,5 x ULN, totalbilirubin < 1 x ULN samt ASAT och ALAT < 1,5 x ULN.

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

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

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

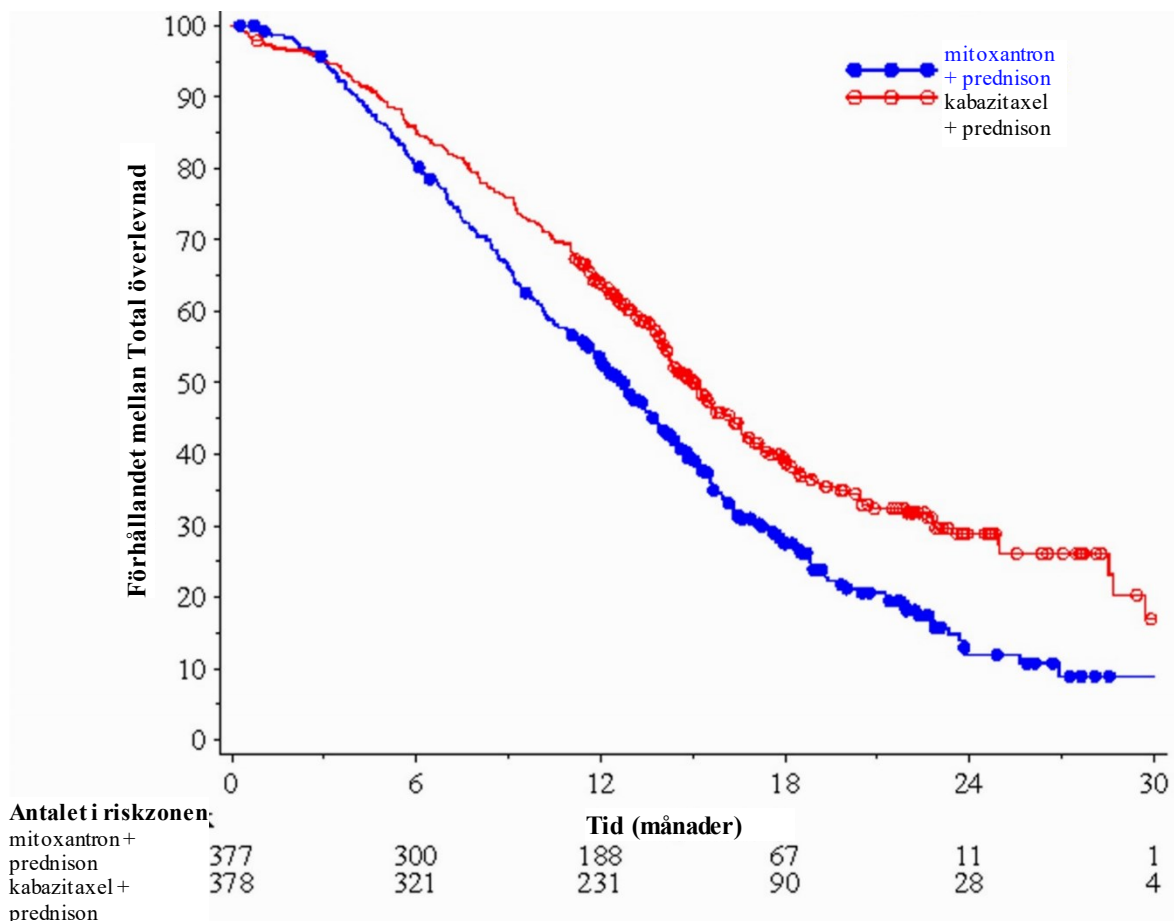
Total överlevnad var signifikant längre med kabazitaxel jämfört med mitoxantron (15,1 månader jämfört med 12,7) med 30 % reduktion i risk för död jämfört med mitoxantron (se tabell 3 och figur 1).

En subgrupp med 59 patienter fick en inledande kumulativ dos docetaxel på < 225 mg/m<sup>2</sup> (29 patienter i kabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR [95 % CI] 0,96 [0,49-1,86]).

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

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

<sup>1</sup>HR uppskattat genom användandet av Cox-modell; en risikkvot på mindre än 1 ger fördel till kabazitaxel



Figur 1 – Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad (EFC6193)

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

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

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

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

I en non-inferiority- (ekvivalens)-, multicenter-, multinationell, randomiserad öppen fas III-studie (EFC11785), behandlades 1200 patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. De randomiserades till att få antingen kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) eller 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598). Total överlevnad (OS) var den primära resultatmättet (effekt).

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

Tabell 1 - Total överlevnad i studie EFC11785, gruppen som fick kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> jämfört med gruppen som fick kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> (Intent-to-treat-analys) – primärt resultatmått (effekt)

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

CBZ20: kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25: kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED: prednison/prednisolon, CI: konfidensintervall, LCI: nedre gräns i konfidensintervallet, UCI: övre gräns i konfidensintervallet

<sup>a</sup> Risikkvot uppskattad med Cox regressionsmodell. En risikkvot < 1 indikerar en lägre risk med kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> jämfört med 25 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

	<b>CBZ20+PRED</b> n = 580	<b>CBZ25+PRED</b> n = 595
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 %)

#### Alla grader av biverkningar<sup>a</sup> (%)

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

#### Grad ≥ 3 biverkningar<sup>b</sup> (%)

Klinisk neutropeni	2,4	9,6
Febril neutropeni	2,1	9,2

## Hematologiska avvikelser<sup>c</sup> (%)

Grad $\geq$ 3 neutropeni	41,8	73,3
Grad $\geq$ 3 anaemi	9,9	13,7
Grad $\geq$ 3 trombocytopeni	2,6	4,2

CBZ20: kabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25: kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED: prednison/prednisolon

a Biverkningar av alla grader med en incidens över 10 %

b Biverkningar av grad  $\geq$  3 med en incidens över 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 kabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka plus prednison/prednisolon 10 mg dagligen (n = 129) eller AR-riktade läkemedel (abirateron 1000 mg en gång dagligen plus prednison/prednisolon 5 mg två gånger dagligen eller enzalutamid 160 mg en gång dagligen) (n = 126). Radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS) som definierats av Prostatacancer Working Group-2 (PCWG2) var den primära slutpunkten. Sekundära slutpunkter inkluderade total överlevnad, progressionsfri överlevnad, PSA-respons och tumörrespons. Demografi och sjukdomsegenskaper balanserades mellan behandlingsarmarna. Vid baslinjen var den totala medianåldern 70 år, 95 % av patienterna hade en ECOG PS på 0 till 1 och medianvärdet av Gleasonssumman var 8. Sextioen procent (61 %) av patienterna behandlades tidigare med ett AR-riktat medel efter att tidigare behandlats med docetaxel.

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

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

	Kabazitaxel + prednison/prednisolon + G-CSF  n=129	AR-riktat läkemedel; abirateron + prednison/prednisolon eller enzalumatid 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)
Riskförhållande (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

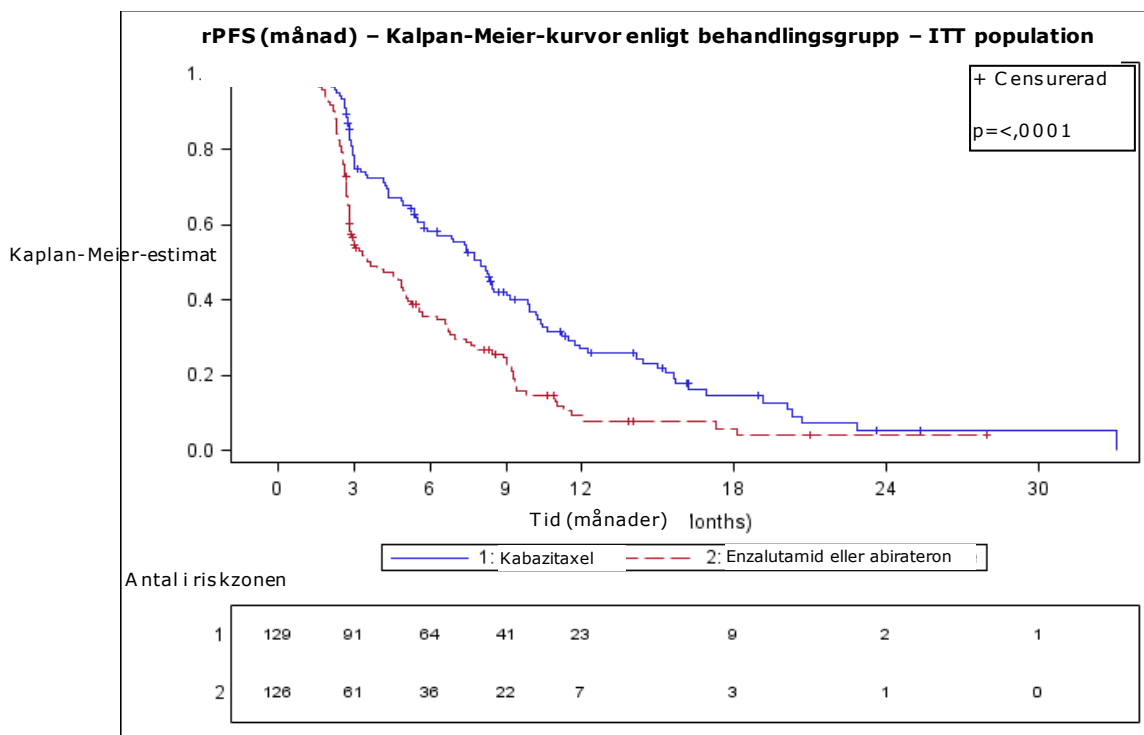


Bild 2 - Primär slutpunkt: Kaplan-Meier-diagram över radiologiskt verifierad PFS (ITT-population)

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.

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

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

#### Pediatrik population

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

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

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

### Distribution

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

*In vitro* är bindningen av kabazitaxel till humana serumproteiner 89-92 % och var inte mättnadsbar upp till 50 000 ng/ml, vilket täcker den maximala koncentrationen observerad i kliniska studier.

Kabazitaxel binder främst till humant serumalbumin (82,0 %) och lipoproteiner (87,9 % för HDL, 69,8 % för LDL och 55,8 % för VLDL). Koncentrationsförhållandet blod/plasma i humant blod *in vitro* sträckte sig från 0,90 till 0,99 vilket indikerar att kabazitaxel var likvärdigt distribuerat mellan blod och plasma.

### Metabolism

Kabazitaxel metaboliseras framför allt i levern (> 95 %), främst via CYP3A-isoenzymer (80-90 %).

Kabazitaxel är det ämne som främst cirkulerar i humanplasma. Sju metaboliter har detekterats i plasma (varav 3 aktiva metaboliter som härrör från *O*-demetylering), varav den främsta svarar för 5 % av exponeringen. Omkring 20 metaboliter av kabazitaxel utsöndras genom urin och avföring.

Grundat på *in vitro* studier finns en potentiell risk för hämning orsakad av kabazitaxel, vid kliniskt relevanta koncentrationer, av läkemedel som främst är substrat för CYP3A. En klinisk studie har dock visat att kabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> administrerat som enskild 1-timmessinfusion) inte påverkade plasmanivåerna av midazolam, ett testsubstrat för CYP3A. Vid terapeutiska doser förväntas inte att samtidig administrering med CYP3A-substrat och kabazitaxel har någon klinisk påverkan.

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

*In vitro* hämmade kabazitaxel inte multiresistensassocierade proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller organiska katjontransportörer (OCT1). Kabazitaxel hämmade transporten av P-glykoproteiner (PgP) (digoxin, vinblastin), breast cancer resistant protein (BCRP) (metotrexat) och organiska anjontransportpolypeptider (OATP1B3) (CCK8) vid koncentrationer minst 15 gånger högre än vad man sett kliniskt, medan den inhiberade transporten av OATP1B1 (östradiol-17β-glukuronid) vid koncentrationer endast 5 gånger högre än vad man sett klinisk. Risken för interaktion med substrat med MRP, OCT1, PgP, BCRP och OATP1B3 är därför osannolik *in vivo* med dosen 25 mg/m<sup>2</sup>. Risken för interaktion med OATP1B1-transportörer är möjlig, särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionen (se avsnitt 4.5).

### Eliminering

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

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

## Speciella patientgrupper

### *Äldre patienter*

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

### *Barn*

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

### *Leverfunktionsnedsättning*

Kabazitaxel elimineras främst genom levermetabolism.

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

Kabazitaxeldosen ska, grundat på säkerhetsdata och tolererbarhet, reduceras hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion, (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kabazitaxel är kontraindicerat hos patienter med måttlig till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

### *Njurfunktionsnedsättning*

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

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Biverkningar som inte noterats i kliniska studier men som sågs hos hundar efter engångsdoser, som administrerades var 5:e dag samt veckovis vid lägre nivåer än klinisk exponering 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 som sågs hos råttor under toxicitetsstudier vid exponering med upprepade doser vid högre nivåer än den kliniska exponeringen och med möjlig relevans till klinisk användning var ögonpåverkan karakteriserad av subkapsulär linsfiber-svullnad/degeneration. Dessa effekter var partiellt reversibla efter 8 veckor.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med kabazitaxel.

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

Kabazitaxel påverkade inte parningsförmågan eller fertiliteten hos behandlade hanråttor.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering observerades degenerering av sädesblåsor och atrofi av tubuli seminiferi i testiklarna hos råttor och hos hundar observerades testikulär degenerering (minimal epitelial cellnekros i bitestikeln). Exponeringen hos djur var lika eller lägre än hos människa som fick kliniskt signifikanta doser av kabazitaxel.



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

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

#### Miljöriskbedömning

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Polysorbat 80  
Vattenfri etanol  
Citronsyra

### **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 av polyuretan för beredning eller administration av infusionslösningen.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

2 år

#### Efter öppnandet av injektionsflaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 4 veckor vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används på en gång är förvaringsförhållanden och förvaringstid före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C.

#### Efter tillsättning i infusionsbehållaren

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i PVC-fria infusionsbehållare i 14 dagar vid 2-8 °C och i 48 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används på en gång är förvaringsförhållanden och förvaringstid före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C såvida inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart glas med halobutylgummipropp, en aluminiumförsegling och ett snäpplock av plast innehållande 3 ml koncentrat. Förpackningsstorlekar med en och tio injektionsflaskor finns tillgängliga. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

### Beredning av den bruksfärdiga infusionslösningen

Använd INTE andra kabazitaxelläkemedel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med Cabazitaxel medac 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, som endast innehåller 1 injektionsflaska med 3 ml (60 mg/3 ml).

**Cabazitaxel medac 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning behöver INTE förspädas med spädningsvätska utan är färdigt att tillsättas infusionslösningen.**

### Steg 1

Om injektionsflaskorna förvaras i kylskåp ska erforderligt antal injektionsflaskor med kabazitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning stå i 20-25 °C i 5 minuter före användning.

Mer än en injektionsflaska kabazitaxel 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att er hålla erforderlig dos till patienten. Dra aseptiskt upp erforderlig mängd kabazitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning i en kalibrerad spruta försedd med en 21G-nål. Använd inte allt innehåll i injektionsflaskan utan att kontrollera volymen eftersom den kan innehålla en relevant överfyllnad.

**Varje ml av läkemedlet innehåller 20 mg kabazitaxel.**

### Steg 2

Erforderlig volym av kabazitaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning måste injiceras i en steril PVC-fri behållare med antingen 5 % glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusionsvätska, lösning. Koncentrationen av infusionslösningen ska vara mellan 0,10 mg/ml och 0,26 mg/ml.

### Steg 3

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

### Steg 4

Som med alla parenterala produkter ska den färdiga infusionslösningen inspekteras visuellt före användning. Eftersom infusionslösningen är övermättad kan den kristalliseras över tid. 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 in-line-filter med 0,22 mikrometer nominell porstorlek (kan också benämnas 0,2 mikrometer) rekommenderas under administrering.

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset av polyuretan för beredning eller administration av kabazitaxel.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland  
Tel.: +49 4103 8006-0  
Fax: +49 4103 8006-100

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40372

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

Datum för det första godkännandet:

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.08.2022