

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cabazitaxel Sandoz 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää kabatsitaxselimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg kabatsitakselia.

Yksi injektioampulli, jossa on 4,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää kabatsitaxselimonohydraattia määrän, joka vastaa 45 mg kabatsitakselia.

Yksi injektioampulli, jossa on 6 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää kabatsitaxselimonohydraattia määrän, joka vastaa 60 mg kabatsitakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 198 mg etanolia.

Yksi injektioampulli, jossa on 4,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 891 mg etanolia (19,8 % w/v).

Yksi injektioampulli, jossa on 6 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten, sisältää 1 188 mg etanolia (19,8 % w/v).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

pH 3,1–3,7

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cabazitaxel Sandoz yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastoivaa, kastroitaresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, joita on aiemmin hoidettu dosetakselilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Esilääkitys

Suosittelua esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ennen jokaista Cabazitaxel Sandoz -infuusiota yliherkkyyden riskin pienentämiseksi 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
- H2-antagonisti (ranitidiini tai vastaava) (ks. kohta 4.4).

Profylaktista antiemeettistä lääkitystä suositellaan, ja sitä voidaan antaa suun kautta tai laskimoon tarpeen mukaan.

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

Annostus

Suositteltu Cabazitaxel Sandoz -annos on 25 mg/m² 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 haittavaikutusten takia toteutettavat annosmuutokset kabatsitakselihoitoa saaville potilaille

Haittavaikutukset	Annosmuutokset
Pitkittynyt gradus ≥ 3 neutropenia (yli 1 viikon) huolimatta asianmukaisesta hoidosta, mukaan lukien G-CSF	Hoidon keskeytys, kunnes neutrofiliarvo on $> 1\,500$ solua/mm ³ , sitten laske kabatsitakseliannosta tasolta 25 mg/m ² tasolle 20 mg/m ²
Kuumeinen neutropenia tai neutropeeninen infektio	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee tai korjautuu ja kunnes neutrofiliarvo on $> 1\,500$ solua/mm ³ , sitten laske kabatsitakseliannosta tasolta 25 mg/m ² tasolle 20 mg/m ²
Gradus ≥ 3 ripuli tai pitkittynyt ripuli huolimatta asianmukaisesta hoidosta, kuten nesteytyksestä ja elektrolyyttikorvaushoidosta	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee tai ripuli loppuu, sitten laske kabatsitakseliannosta tasolta 25 mg/m ² tasolle 20 mg/m ²
Gradus ≥ 2 perifeerinen neuropatia	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee, sitten laske kabatsitakseliannosta tasolta 25 mg/m ² tasolle 20 mg/m ²

Jos potilaalla on edelleen jokin näistä reaktioista annoksella 20 mg/m², voidaan vielä harkita annoksen laskemista 15 mg/m² asti tai Cabazitaxel Sandoz -hoidon lopettamista. Tietoa potilaista, jotka ovat saaneet pienempää annosta kuin 20 mg/m², on vain vähän.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kabatsitakseli metaboloituu suuressa määrin maksassa. Potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1 \times, \leq 1,5 \times$ normaaliarvon yläraja [ULN] tai ASAT $> 1,5 \times$ ULN), on annettava pienempi kabatsitakseliannos 20 mg/m². Kabatsitakseli on annettava varoen ja tarkassa turvallisuusseurannassa, kun potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta.

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1,5 \times, \leq 3,0 \times$ ULN), suurin siedetty annos (MTD) oli 15 mg/m². Jos kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle päätetään antaa hoito, kabatsitakseliannosta 15 mg/m² ei saa ylittää. Tämän annoksen tehokkuudesta on kuitenkin vain vähän tietoa.

Kabatsitakselia ei saa antaa potilaille, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ 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 (kreatiniinipuhdistuma $[CL_{CR}] < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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 Cabazitaxel Sandoz -valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa. Cabazitaxel Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ja antamisesta.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia äläkä polyuretaani-infuusiolaitteita.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys kabatsitakselille, muille taksaaneille tai polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Neutrofiliarvo on alle $1\,500/\text{mm}^3$.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 3 \times \text{ULN}$).
- Keltakuumerokotteen samanaikainen anto (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kaikille potilaille pitäisi antaa esilääkitys ennen kabatsitakseli-infuusion aloittamista (ks. kohta 4.2). Potilaita on seurattava tarkasti yliherkkyysreaktioiden varalta varsinkin ensimmäisen ja toisen infuusion aikana. Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä muutaman minuutin kuluessa kabatsitakseli-infuusion aloittamisesta, joten laitteet ja välineet hypotension ja bronkospasmin hoitoon on oltava saatavilla. Vaikeita reaktioita mukaan lukien yleistynyttä ihottumaa/eryteemaa, hypotensiota ja bronkospasmeja voi esiintyä. Vaikeat yliherkkyysreaktiot vaativat kabatsitakselihoitoon välitöntä keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Cabazitaxel Sandoz -hoito on lopetettava yliherkkyysreaktion saaneilta potilailta (ks. kohta 4.3).

Luuydinlama

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

Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitakselilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF-hoitoa ASCO:n (American Society of Clinical Oncology) ohjeiden ja/tai ajankohtaisen paikallisen hoitokäytännön mukaan neutropeniariskin pienentämiseksi tai neutropeenisten komplikaatioiden hoitamiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). Primaarista estolääkitystä G-CSF-valmisteella pitäisi harkita potilaille, joiden korkea kliininen riskiprofiili (yli 65-

vuotias, huono yleiskunto, aikaisempia kuumeisen neutropenian jaksoja, laajoja aikaisempia sädehoitoja, huono ravitsemustila tai muu vakava samanaikainen sairaus) altistaa heidät suurentuneelle komplikaatoriskille pitkittyneen neutropenian johdosta. G-CSF-valmisteen käytön on osoitettu pienentävän neutropenian ilmaantuvuutta ja lieventävän sen vaikeusastetta.

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

Annosta pitää laskea kuumeisen neutropenian yhteydessä tai neutropenian pitkittyessä asianmukaisesti hoidosta huolimatta (ks. kohta 4.2).

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

Ruoansulatuselimistö

Oireet, kuten vatsakipu tai vatsan arkuus, kuume, pitkittynyt ummetus ja ripuli, joihin voi liittyä neutropeniaa, voivat olla ruoansulatuskanavaan kohdistuvan vakavan toksisuuden ensimmäisiä ilmenemismuotoja, ja ne on tutkittava ja hoidettava pian. Kabatsitakselihoidon viivästyttäminen tai lopettaminen voi olla tarpeen.

Pahoinvoinnin, oksennuksen, ripulin ja nestehukan riski

Jos potilailla esiintyy ripulia kabatsitakselihoidon jälkeen, heitä voidaan hoitaa tavanomaisilla ripulilääkevalmisteilla. Potilaiden asianmukaisesta nesteyttämisestä on huolehdittava. Ripulia voi esiintyä yleisemmin 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 elektrolyyttipitoisuuksia, erityisesti kaliumpitoisuuksia, on seurattava ja korjattava asianmukaisilla menetelmillä. Hoidon keskeyttäminen tai annoksen vähentäminen voi olla tarpeen gradus ≥ 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, 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), trombosyyttitoimintaa estäviä lääkkeitä tai antikoagulantteja, sekä potilaat, jotka ovat saaneet sädehoitoa lantion alueelle tai joilla on ollut ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavauma tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa, perifeeristä sensorista neuropatiaa (esim. parestesiaa, dysestesiaa) ja perifeeristä motorista neuropatiaa on havaittu kabatsitakselia saaneilla potilailla. Kabatsitakselihoitoa saavia potilaita on neuvottava kertomaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille on kehittynyt neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai heikkoutta. Lääkärin on arvioitava potilaan tilanne neuropatian kehittymisen tai pahenemisen varalta ennen jokaista hoitokertaa. Hoidon antoa on siirrettävä, kunnes oireet paranevat. Kabatsitakseliannosta on pienennettävä tasolta $25\ \text{mg}/\text{m}^2$ tasolle $20\ \text{mg}/\text{m}^2$ pitkittyneessä perifeerisessä neuropatiassa, jossa gradus > 2 (ks. kohta 4.2).

Anemia

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

Munuaisten vajaatoiminnan riski

Munuaisten häiriöitä 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 asianmukaisin keinoin ja potilasta on hoidettava tehokkaasti.

Riittävä nesteytys on varmistettava koko kabatsitakselihoidon ajan. Potilasta on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos päivittäinen virtsamäärä muuttuu merkittävästi. Seerumin kreatiniini on mitattava hoidon alussa, jokaisen verenkuvamäärityksen yhteydessä ja aina, kun potilas ilmoittaa virtsamäärän muuttuneen. Kabatsitakselihoito on lopetettava, jos munuaisten toiminta heikkenee munuaisten vajaatoiminnaksi, joka on luokkaa gradus ≥ 3 (CTCAE 4.0).

Hengityselimet

Interstitiaalista pneumoniitaa/pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta on ilmoitettu, ja ne voivat 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 tukihoido voi auttaa parantamaan potilaan tilaa.

Kabatsitakselihoidon uudelleen aloittamisen hyödyt on arvioitava huolellisesti.

Sydämen rytmihäiriöiden riski

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

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäillä henkilöillä (≥ 65 -vuotiailla) saattaa esiintyä todennäköisemmin tiettyjä haittatahtumia, kuten neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

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

Yhteisvaikutukset

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

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 198 mg etanolia per ml.

Injektioipullo, 45 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 891 mg alkoholia (etanolia) per 4,5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältävä injektioipullo, joka vastaa 19,8 tilavuus-%. Alkoholimäärä yhdessä injektioipullossa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 22 ml:aa olutta tai 9 ml:aa viiniä.

Injektioipullo, 60 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 188 mg alkoholia (etanolia) per 6 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältävä injektioipullo, joka vastaa 19,8 tilavuus-%. Alkoholimäärä yhdessä injektioipullossa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 30 ml:aa olutta tai 12 ml:aa viiniä.

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 pieneneminen 17 %:lla.

Tästä syystä yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A-induktorien kanssa (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, 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 kuljettajaproteiinipolypeptidiä (Organic Anion Transport Polypeptide) 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. On suositeltavaa, että OATP1B1:n substraatit annetaan viimeistään 12 tuntia ennen infuusiota tai aikaisintaan 3 tuntia infuusion päättymisen jälkeen.

Rokotukset

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty kemoterapeuttisilla aineilla, voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia infektioita. Kabatsitakselihoitoa saavien potilaiden kohdalla 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 emolle 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.

Kabatsitakselin käyttöä 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). Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Kabatsitakseliä 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 ihmismiesten 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 heidän on suositeltavaa jatkaa sitä 6 kuukautta viimeisen kabatsitakseliannoksen jälkeen. Kabatsitakselilla hoidettavien miesten pitäisi estää siemennesteensä joutumista kosketukseen toisten ihmisten kanssa koko hoidon ajan siemennesteen kautta tapahtuvan mahdollisen altistumisen vuoksi.

Kabatsitaxselilla hoidettavia miehiä neuvotaan hakemaan ohjeita siittiöiden tallettamisesta ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kabatsitaxselilla voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa väsymystä ja huimausta. Potilaita pitäisi kehottaa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Cabazitaxel Sandoz -valmisteen turvallisuutta yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin 371 potilaalla, joilla oli metastaatinen, kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja joita hoidettiin kabatsitaxseliannoksella 25 mg/m² kolmen viikon välein satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa faasin III tutkimuksessa. Potilaille annettiin 6 sykliä kabatsitaxselia (mediaani).

Yleisimmin ($\geq 10\%$) ilmaantuneet haittavaikutukset, kun otetaan huomioon haitat kaikista gradusluokista, olivat anemia (97,3 %), leukopenia (95,7 %), neutropenia (93,5 %), trombosytopenia (47,4 %) ja ripuli (46,6 %). Yleisimmin ($\geq 5\%$) esiintyvät gradus ≥ 3 -luokan haittavaikutukset kabatsitaxseliryhmässä olivat neutropenia (81,7 %), leukopenia (68,2 %), anemia (10,5 %), kuumeinen neutropenia (7,5 %), ripuli (6,2 %).

Kabatsitaxselihoitoa saaneista potilaista 68 potilaan (18,3 %) hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi. Yleisin haittavaikutus, joka johti kabatsitaxselihoidon keskeyttämiseen, oli neutropenia.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukossa

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Jokaisen yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset on listattu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten voimakkuus on luokiteltu CTCAE 4.0 -luokituksen mukaan (gradus $\geq 3 = G \geq 3$). Yleisyydessä on otettu huomioon kaikki haitat niiden graduksesta riippumatta ja yleisyys 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 arviointiin).

Taulukko 2: Raportoidut haittavaikutukset ja veriarvojen poikkeamat kabatsitaxselille yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa TROPIC-tutkimuksessa (n = 371)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikki gradus-luokat, n (%)		Gradus ≥ 3 , n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	
Infektiot	Septinen sokki		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Selluliitti		6 (1,6)	2 (0,5)
	Virtsatieinfektio		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influenssa		11 (3)	0
	Virtsarakontulehdus		10 (2,7)	1 (0,3)
	Ylempien hengitysteiden infektio		10 (2,7)	0
	Vyöryys		5 (1,3)	0
	Kandidiaasi		4 (1,1)	0
Veri ja imukudos	Neutropenia ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemia ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopenia ^a	355 (95,7)		253 (68,2)

	Trombosytopenia ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Kuumeinen neutropenia		28 (7,5)	28 (7,5)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys		5 (1,3)	0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	59 (15,9)		3 (0,8)
	Kuivuminen		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglykemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokalemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus		11 (3)	0
	Sekava olo		5 (1,3)	0
Hermosto	Makuhäiriöt	41 (11,1)		0
	Perifeerinen neuropatia		30 (8,1)	2 (0,5)
	Perifeerinen sensorinen neuropatia		20 (5,4)	1 (0,3)
	Heitehuimaus		30 (8,1)	0
	Päänsärky		28 (7,5)	0
	Tuntoharhat		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Heikentynyt tunto		5 (1,3)	0
	Iskias		4 (1,1)	1 (0,3)
Silmät	Sidekalvotulehdus		5 (1,3)	0
	Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen		5 (1,3)	0
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Kiertohuimaus		5 (1,3)	0
Sydän*	Eteisvärinä		4 (1,1)	2 (0,5)
	Takykardia		6 (1,6)	0
Verisuonisto	Hypotensio		20 (5,4)	2 (0,5)
	Syvä laskimotromboosi		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hypertensio		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ortostaattinen hypotensio		5 (1,3)	1 (0,3)
	Kuumat aallot		5 (1,3)	0
	Punastelu		4 (1,1)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	44 (11,9)		5 (1,3)
	Yskä	40 (10,8)		0
	Suunielun kipu		13 (3,5)	0
	Keuhkokuume		9 (2,4)	6 (1,6)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	173 (46,6)		23 (6,2)
	Pahoinvointi	127 (34,2)		7 (1,9)
	Oksentelu	84 (22,6)		7 (1,9)
	Ummetus	76 (20,5)		4 (1,1)
	Vatsakipu	43 (11,6)		7 (1,9)
	Ruuansulatushäiriö		25 (6,7)	0
	Ylävatsakipu		20 (5,4)	0
	Peräpukamat		14 (3,8)	0
	Refluksitauti		12 (3,2)	0

	Peräsuolen verenvuoto		8 (2,2)	2 (0,5)
	Suun kuivuminen		8 (2,2)	1 (0,3)
	Vatsan turvotus		5 (1,3)	1 (0,3)
Iho ja ihonalainen kudos	Hiusten lähtö	37 (10)		0
	Ihon kuivuminen		9 (2,4)	0
	Eryteema		5 (1,3)	0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	60 (16,2)		14 (3,8)
	Nivelkipu	39 (10,5)		4 (1,1)
	Raajojen kipu		30 (8,1)	6 (1,6)
	Lihaskouristukset		27 (7,3)	0
	Lihaskipu		14 (3,8)	1 (0,3)
	Rinnan lihasten ja luuston kipu		11 (3)	1 (0,3)
	Kylkikipu		7 (1,9)	3 (0,8)
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		8 (2,2)	6 (1,6)
	Munuaisten vajaatoiminta		7 (1,9)	6 (1,6)
	Kivulias virtsaaminen		25 (6,7)	0
	Munuaiskoliikki		5 (1,3)	1 (0,3)
	Verivirtsaisuus	62 (16,7)		7 (1,9)
	Tiheävirtsaus		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hydronefroosi		9 (2,4)	3 (0,8)
	Virtsaumpi		9 (2,4)	3 (0,8)
	Virtsainkontinenssi		9 (2,4)	0
	Virtsanjohdinten obstruktio		7 (1,9)	5 (1,3)
Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		7 (1,9)	1 (0,3)
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	136 (36,7)		18 (4,9)
	Heikkous	76 (20,5)		17 (4,6)
	Kuume	45 (12,1)		4 (1,1)
	Perifeerinen edeema		34 (9,2)	2 (0,5)
	Limakalvojen tulehdus		22 (5,9)	1 (0,3)
	Kipu		20 (5,4)	4 (1,1)
	Rintakipu		9 (2,4)	2 (0,5)
	Edeema		7 (1,9)	1 (0,3)
	Vilunväreet		6 (1,6)	0
	Huonovointisuus		5 (1,3)	0
	Tutkimukset	Painonlasku		32 (8,6)
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi			4 (1,1)	0
Kohonneet transaminaasit			4 (1,1)	0

^a perustuen laboratorioarvoihin

* ks. lisäselvitys alla

Valikoituja hättävaihtokuituksia

Neutropenia ja siihen liittyvät kliiniset tapahtumat

Gradus ≥ 3 neutropenian esiintyvyys laboratoriotietojen perusteella oli 81,7 %. Gradus ≥ 3 kliinisen

neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus oli 21,3 % ja 7,5 % vastaavasti. Neutropenia oli yleisin haittavaikutus, joka johti lääkehoidon keskeyttämiseen (2,4 %).

Neutropeenisiin komplikaatioihin kuuluivat neutropeeniset infektiot (0,5 %), neutropeeninen sepsis (0,8 %) ja septinen sokki (1,1 %), joka johti joissain tapauksissa kuolemaan.

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

Sydämen häiriöt ja rytmihäiriöt

Sydänhaittavaikutukset riippumatta haitan voimakkuudesta olivat yleisempiä kabatsitakseliryhmässä, jossa gradus ≥ 3 -luokan sydämen rytmihäiriön sai 6 potilasta (1,6 %). Takykardian ilmaantuvuus kabatsitakselilla oli 1,6 % eikä yksikään tapaus ollut luokkaa gradus ≥ 3 . Eteisvärinän ilmaantuvuus kabatsitakseliryhmässä oli 1,1 %. Sydämen vajaatoiminta oli yleisempää kabatsitakseliryhmässä ja sitä raportoitiin 2 potilaalla (0,5 %). Yksi kabatsitakseliryhmän potilas kuoli sydämen vajaatoimintaan. Yhdellä potilaalla raportoitiin kuolemaan johtanut kammiovärinä (0,3 %) ja 2 potilaalla sydänpysähdys (0,5 %). Tutkijan arvion mukaan yksikään tapauksista ei liittynyt hoitoon.

Verivirtsaisuus

Verivirtsaisuutta (kaikkia vaikeusasteita) havaittiin 20,8 %:lla EFC11785-tutkimuksessa annoksella 25 mg/m² (ks. kohta 5.1). Sekoittavia syitä, kuten taudin etenemistä, mittausteknisiä syitä, infektiota tai antikoagulantti-/tulehduskipulääke-/asetyyilisalisyylihiappolääkitystä todettiin melkein kahdessa kolmasosassa näistä tapauksista.

Muut laboratorioarvojen poikkeamat

Gradus ≥ 3 anemian sekä ASAT-, ALAT- ja bilirubiiniarvojen suurenemisen ilmaantuvuudet poikkeavien laboratorioarvojen perusteella olivat 10,5 %, 0,7 %, 0,9 % ja 0,6 %.

Ruoansulatuselimistö

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

Hengityselimet

Interstitiaalisia pneumonia-/pneumoniititapauksia ja interstitiaalisia keuhkosairautapauksia, 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

Kabatsitakselihoitoa eturauhassyöpätutkimuksessa saaneista 371 potilaasta 240 potilasta oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, joista 70 potilasta oli yli 75-vuotiaita.

Seuraavat haittavaikutukset, joiden raportoitu esiintymistiheys oli ≥ 5 % suurempi potilailla, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia verrattuna nuorempiin olivat väsymys (40,4 % vs. 29,8 %), kliininen neutropenia (24,2 % vs. 17,6 %), astenia (23,8 % vs. 14,5 %), kuume (14,6 % vs. 7,6 %), heitehuimaus (10,0 % vs. 4,6 %), virtsatieinfektio (9,6 % vs. 3,1 %) ja kuivuminen (6,7 % vs. 1,5 %). Seuraavien gradus ≥ 3 haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi potilailla, jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita, verrattuna nuorempiin potilaisiin; neutropenia perustuen poikkeaviin laboratorioarvoihin (86,3 % vs. 73,3 %), kliininen neutropenia (23,8 % vs. 16,8 %) ja kuumeinen neutropenia (8,3 % vs. 6,1 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

EFC11785-eturauhassyöpätutkimuksessa 595 potilaasta, jotka saivat kabatsitakselihoitoa annoksella

25 mg/m², 420 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Haittavaikutuksia, joiden raportoitu esiintymistiheys oli ainakin 5 % suurempi 65-vuotiailla tai vanhemmilla verrattuna nuorempiin potilaisiin, olivat ripuli (42,9 % vs. 32,6 %), väsymys (30,2 % vs. 19,4 %), astenia (22,4 % vs. 13,1 %), ummetus (20,2 % vs. 12,6 %), kliininen neutropenia (12,9 % vs. 6,3 %), kuumeinen neutropenia (11,2 % vs. 4,6 %) ja hengenahdistus (9,5 % vs. 3,4 %).

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

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 kuten luuydinsuppression ja ruuansulatuselimistön ongelmien paheneminen. Yliannostustapauksessa potilas pitäisi pitää erikoistuneessa yksikössä ja tarkan valvonnan alaisena. Potilaille pitäisi antaa terapeutista G-CSF-hoitoa mahdollisimman pian yliannostuksen huomaamisen jälkeen. Muihin asianmukaisiin oireenmukaisiin toimiin on ryhdyttävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Kabatsitakseli on syöpälääke, jonka vaikutusmekanismi perustuu solujen mikrotubulusverkoston 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

Kabatsitakselilla todettiin laaja-alainen kasvaimen kohdistuva teho pitkälle edenneissä hiiriin istutetuissa ihmiskasvaimissa. Kabatsitakselilla on tehoa kasvaimissa, jotka ovat herkkiä dosetakselille. Lisäksi kabatsitakselin todettiin olevan aktiivinen kasvainmalleissa, jotka eivät olleet herkkiä kemoterapialle, mukaan lukien dosetakselille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kabatsitakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, kansainvälisessä, monikeskus-, faasin III tutkimuksessa (EFC6193) potilaille, joilla oli metastaatinen, kastroatioresistentti eturauhassyöpä, joita oli aikaisemmin hoidettu dosetakselilla.

Kokonaiselossaoloaika (OS) oli tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat tautivapaa elossaoloaika (PFS, progression free survival eli aika tutkimukseen satunnaistamisesta kasvaimen etenemiseen, prostataspesifisen antigeenin eli PSA-arvon etenemiseen, kivun etenemiseen tai kuolemaan mistä syystä tahansa; ensimmäisenä tapahtunut valittiin), kasvaimen kohdistuneiden hoitovasteiden osuus perustuen RECIST-kriteereihin (vastearviointikriteerit kiinteissä kasvaimissa, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), PSA-arvon eteneminen (määriteltynä PSA-arvon ≥ 25 %:n kasvuksi potilailla, jolla ei ollut vastetta hoitoon,

tai > 50 %:n kasvuksi potilailla, joilla oli vaste hoitoon), PSA-vaste (lasku seerumin PSA-tasoissa ainakin 50 %), kivun eteneminen [määriteltynä McGill–Melzack-kysymyslomakkeen Present Pain Intensity (PPI) -asteikolla ja Analgesic Score (AS) -kipulääkityspisteetyksellä] sekä vaste kipuun (määriteltynä kahta pistettä suurempana laskuna lähtötilanteen PPI-mediaaniarvosta ilman samanaikaista suurenemaa kipulääkityspisteetyksessä tai ≥ 50 %:n laskuna kipulääkkeiden käytössä verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteetykseen ilman samanaikaista lisäystä kivussa).

Yhteensä 755 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m² kabatsitakselia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg:n annoksina päivittäin suun kautta (n = 378) tai saamaan 12 mg/m² mitoksantronia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg:n annoksina päivittäin suun kautta (n = 377).

Tähän tutkimukseen kuului yli 18-vuotiaita potilaita, joilla oli metastaattinen, kastraatioresistentti 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/mm³, verihiutaleiden > 100 000/mm³, hemoglobiinin > 10 g/dl, kreatiniinin < 1,5 x ULN, kokonaisbilirubiinin < 1 x ULN ja ASAT- ja ALAT-arvon < 1,5 x ULN.

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

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

Mediaani syklien määrä oli 6 kabatsitakseliyryhmässä ja 4 mitoksantroniryhmässä. Tutkimushoitoa loppuun asti (10 sykliä) jatkaneita potilaita oli 29,4 % kabatsitakseliyryhmässä ja 13,5 % vertailuryhmässä.

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

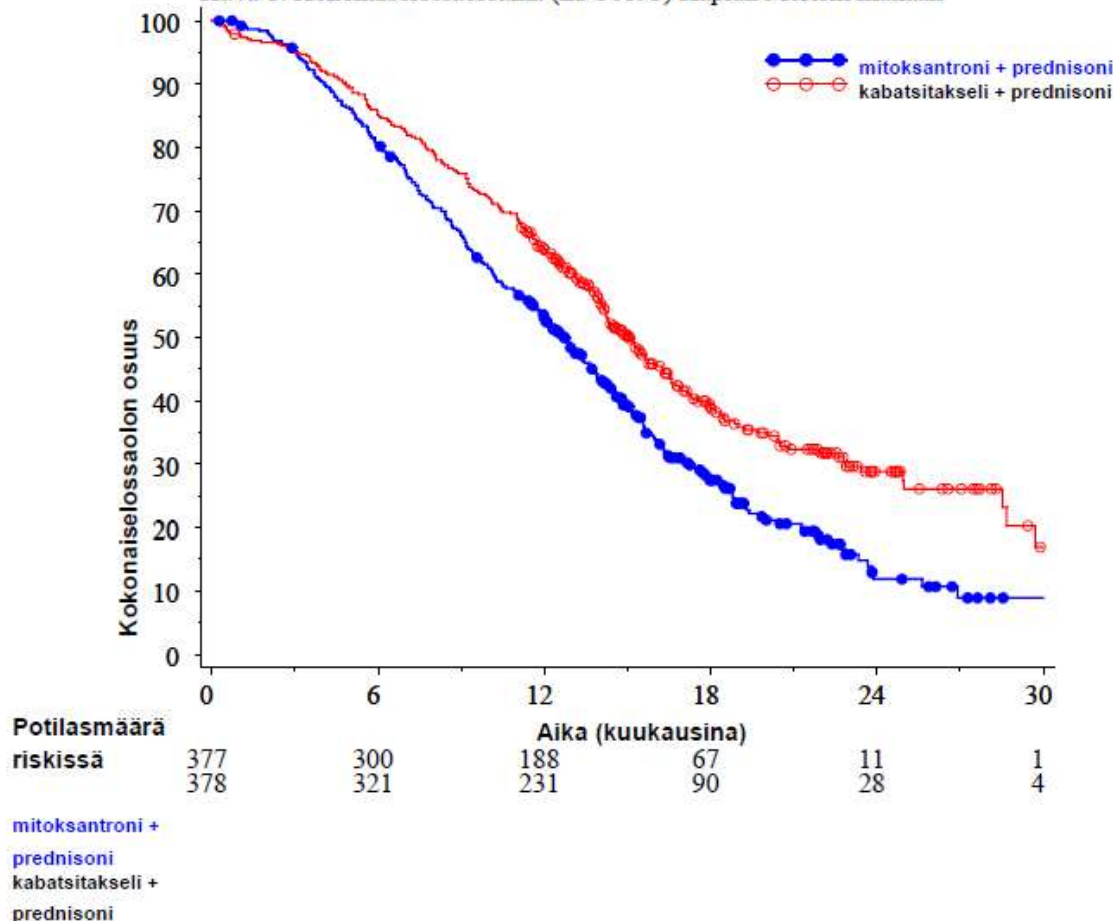
59 potilaan alaryhmä sai ennen hoitoa kumulatiivisen dosetakseliannoksen < 225 mg/m² (29 potilasta kuului kabatsitakseliyryhmään ja 30 potilasta mitoksantroniryhmään). Kokonaiselossaoloajassa ei ollut merkitsevää eroa tässä potilasryhmässä (HR [95 % CI] 0,96 [0,49–1,86]).

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

	kabatsitakseli + prednisoni n = 378	mitoksantroni + prednisoni n = 377
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolleiden potilaiden määrä (%)	234 (61,9 %)	279 (4 %)
Mediaani elossaoloaika (kuukausina) (95 % CI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Hasardisuhde (HR) ¹ (95 % CI)		0,70 (0,59–0,83)
p-arvo		< 0,0001

¹HR (Hazard Ratio) arvioitu Coxin mallin mukaan; hasardisuhde alle 1 suosii kabatsitakselia

Kuva 1: Kokonaiselossaoloaika (EFC6193) Kaplan Meierin mukaan



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

Myös kasvaimen kohdistuneiden vasteiden osuus oli merkitsevästi suurempi, 14,4 % (95 % CI: 9,6–19,3), kabatsitakseliyryhmän potilailla kuin mitoksantroniryhmän 4,4 % (95 % CI: 1,6–7,2), $p = 0,0005$. PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat toteutuivat kabatsitakseliyryhmässä. Mediaaniaika PSA-arvon nousuun oli 6,4 kuukautta (95 % CI: 5,1–7,3) kabatsitakseliyryhmän potilailla ja mitoksantroniryhmässä 3,1 kuukautta (95 % CI: 2,2–4,4), HR 0,75 kk (95 % CI 0,63–0,90), $p = 0,0010$. PSA-vasteen sai 39,2 % kabatsitakseliyryhmän potilaista (95 % CI: 33,9–44,5) vs. 17,8 % mitoksantroniryhmän potilaista (95 % CI: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kivun etenemisessä ja kipuvasteessa. Tehon kliinisesti hyväksyttävää vertailukelpoisuutta tavoittelevassa (non-inferiority), kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, monikeskus-, faasin III tutkimuksessa (EFC11785) 1200 potilasta, joilla oli metastaatinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakseliä joko annoksella 25 mg/m² (n = 602) tai annoksella 20 mg/m² (n = 598). Kokonaiselossaoloaika (OS) oli ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma.

Tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa osoittaessaan kabatsitakseliannoksen 20 mg/m² olevan yhtä hyvä kuin vertailuannos 25 mg/m² (ks. taulukko 4). Tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosenttiosuus potilaista ($p < 0,001$) sai PSA-vasteen 25 mg/m² -ryhmässä (42,9 %) verrattuna 20 mg/m² -ryhmään (29,5 %). PSA-arvon etenemisen riski oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi potilailla, jotka saivat 20 mg/m² -annoksen verrattuna 25 mg/m² -annoksen saaneisiin (HR 1,195; 95 % CI: 1,025–1,393). Muissa toissijaisissa päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (tautivapaa elossaoloaika [PFS], kasvaimen kohdistuva hoitovaste ja vaste kipuun, kasvaimen ja kivun eteneminen sekä neljä FACT-P-kyselylomakkeen osiota).

Taulukko 4 – Kokonaiselossaoloaika EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakseli 25 mg/m² -ryhmässä verrattuna kabatsitakseli 20 mg/m² -ryhmään (Intent-to-treat-analyysi) – tehokkuuden ensisijainen päätetapahtuma

	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolemien määrä, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Mediaani elossaoloaika (95 % CI) (kk)	13,4 (12,19–14,88)	14,5 (13,47–15,28)
Hasardisuhde ^a		
vs. CBZ25 + PRED	1,024	-
1-suuntainen 98,89 % UCI	1,184	-
1-suuntainen 95 % LCI	0,922	-

CBZ20 = Kabatsitakseli 20 mg/m², CBZ25 = Kabatsitakseli 25 mg/m², PRED = Prednisoni/Prednisoloni, CI = luottamusväli, LCI = luottamusvälin alaraja, UCI = luottamusvälin yläaraja

^a Hasardisuhde arvioitiin käyttämällä Coxin suhteellisen riskin regressiomallia. Hasardisuhde < 1 osoittaa pienempää riskiä kabatsitakseliannokselle 20 mg/m² verrattuna annokseen 25 mg/m². EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakseliannokselle 25 mg/m² havaittu turvallisuusprofiili oli laadullisesti ja määrällisesti samanlainen kuin EFC6193-tutkimuksessa. EFC11785-tutkimus osoitti, että kabatsitakseliannoksen 20 mg/m² turvallisuusprofiili oli parempi.

Taulukko 5 – Yhteenveto kabatsitakseli 25 mg/m² -ryhmän turvallisuustiedoista verrattuna kabatsitakseli 20 mg/m² -ryhmään EFC11785-tutkimuksessa.

	CBZ20+PRED n = 580	CBZ25+PRED n = 595
Syklien lukumäärän mediaani / hoidon keston mediaani	6/18 viikkoa	7/21 viikkoa
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden annosta laskettiin, n (%)	Tasolta 20 mg/m ² tasolle 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) Tasolta 15 mg/m ² tasolle 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	Tasolta 25 mg/m ² tasolle 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) Tasolta 20 mg/m ² tasolle 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) Tasolta 15 mg/m ² tasolle 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Haittavaikutukset, kaikki vaikusasteet^a (%)		
Ripuli	30,7	39,8
Pahoinvointi	24,5	32,1
Väsytys	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
Virtsatieinfektio	6,9	10,8
Perifeerinen sensorinen neuropatia	6,6	10,6
Makuhäiriö	7,1	10,6
Gradus ≥ 3 haittavaikutukset^b (%)		
Kliininen neutropenia	2,4	9,6

Kuumeinen neutropenia	2,1	9,2
-----------------------	-----	-----

Veriarvojen poikkeamat ^c

(%)

Gradus \geq 3 neutropenia	41,8	73,3
Gradus \geq 3 anemia	9,9	13,7
Gradus \geq 3 trombositopenia	2,6	4,2

CBZ20 = Kabatsitakseli 20 mg/m², CBZ25 = Kabatsitakseli 25 mg/m², PRED =

Prednisoni/Prednisoloni

^a Haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joiden ilmaantuvuus on suurempi kuin 10 %

^b Gradus \geq 3 haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus on suurempi kuin 5 %

^c Perustuu laboratorioarvoihin

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kabatsitakselin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa eturauhassyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Kabatsitakselia arvioitiin avoimessa, monikeskus-, faasin 1/2 tutkimuksessa, johon otettiin kaiken kaikkiaan 39 pediatrista potilasta (iältään 4–18 vuotta tutkimuksen faasin 1 osassa ja 3–16 vuotta faasin 2 osassa). Faasin 2 osa ei osoittanut kabatsitakselin tehoa ainoana lääkkeenä pediatrisilla potilailla uusiutuneen tai refraktäärin diffuusin aivosiltagliooman (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) eikä korkean pahanlaatuisuusasteen gliooman (high grade glioma, HGG) hoidossa annoksella 30 mg/m².

5.2 Farmakokineetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi suoritettiin 170 potilaalla mukaan lukien potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia (n = 69), metastaatinen rintasyöpä (n = 34) ja metastaatinen eturauhasen syöpä (n = 67).

Nämä potilaat saivat kabatsitakselia 10–30 mg/m² viikoittain tai 3 viikon välein.

Imeytyminen

Kun kabatsitakselia (25 mg/m²) annettiin 1 tunnin kuluessa laskimoon metastaatista eturauhassyöpää sairastaville potilaille (n = 67), C_{max} oli 226 ng/ml (variaatiokerroin [Coefficient of Variation, CV]: 107 %) ja se saavutettiin yhden tunnin infuusion lopussa (T_{max}). AUC:n keskiarvo oli 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

Suurta eroa ei havaittu suhteessa annokseen annettaessa 10–30 mg/m² potilaille, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia (n = 126).

Jakautuminen

Jakautumistilavuus (V_{ss}) oli 4870 l vakaassa tilassa (2640 l/m² potilaille, joiden BSA oli 1,84 m² [mediaani]).

Kabatsitakseli sitoutui ihmisen seerumin proteiineihin 89–92 % *in vitro* ja sitoutuminen oli saturoitumatonta 50 000 ng/ml asti, mikä vastaa havaittua maksimipitoisuutta kliinisissä tutkimuksissa. Kabatsitakseli sitoutuu pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin (82,0 %) ja lipoproteiineihin (87,9 % HDL, 69,8 % LDL, ja 55,8 % VLDL). Veren ja plasman lääkepitoisuuksien suhde ihmisveressä vaihteli alueella 0,90–0,99 *in vitro*, mikä osoittaa, että kabatsitakseli jakautui samalla tavalla vereen ja plasmaan.

Biotransformaatio

Kabatsitakseli metaboloituu laajasti maksassa (> 95 %), lähinnä CYP3A-isoentsyymin 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 % kanta-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 lähinnä CYP3A:n substraatteja. Kliininen tutkimus on kuitenkin osoittanut, että kabatsitakseli (annettuna 25 mg/m² kerta-annoksena yhden tunnin infuusiona) ei muuttanut midatsolaamin, CYP3A-tutkimussubstraatin, pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A-substraattien antamisella samaan aikaan kabatsitakselin kanssa ei odoteta olevan mitään kliinistä merkitystä terapeuttisilla annoksilla.

Mahdollista inhibitoriskiä ei ole niiden lääkevalmisteiden kohdalla, jotka ovat muiden CYP-entsyymien substraatteja (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6), eikä myöskään ole vaaraa, että kabatsitakseli indusoi lääkevalmisteita, jotka ovat CYP1A:n, CYP2C9:n tai CYP3A:n substraatteja. Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* varfariinin tärkeintä biotransformaatioreittiä eli biotransformaatiota 7-hydroksivarfariiniksi CYP2C9:n kautta. Siten kabatsitakselilla ja varfariinilla ei odoteta olevan farmakokineettista yhteisvaikutusta *in vivo*. Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* monilääkeresistenssiproteiineja (Multidrug-Resistant Proteins [MRP]) MRP1 ja MRP2 eikä orgaanisten kationien kuljettajaproteiinia 1 (Organic Cation Transporter 1 [OCT1]). Kabatsitakseli esti P-glykoproteiinin (PgP) (digoksiini, vinblastiini), rintasyöpäresistenssiproteiinien (Breast-Cancer-Resistant-Proteins [BCRP]) (metotreksaatti) ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidin OATP1B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3) (CCK8) välittämää kuljetusta konsentraatioissa, jotka olivat ainakin 15-kertaisia kliinisesti havaittaviin arvoihin verrattuina, kun taas OATP1B1:n välittämän kuljetuksen (estradioli-17 β -glukuronidi) 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/m². Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1-kuljettajaproteiinin 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/m² [¹⁴C]-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 % erittyy muuttumattomana lääkeaineena virtsaan).

Kabatsitakselin plasmapuhdistuma oli suuri, 48,5 l/h (26,4 l/h/m² potilaalle, jonka BSA on 1,84 m² [mediaani]), ja sen terminaalivaiheen puoliintumisaika oli pitkä, 95 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Kabatsitakselin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Maksan vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu pääasiassa maksan metabolian kautta.

Tutkimus, jossa oli 43 maksan vajaatoimintaa sairastavaa syöpäpotilasta, ei osoittanut lievän (kokonaisbilirubiini > 1 x, \leq 1,5 x ULN tai ASAT > 1,5 x ULN) tai kohtalaisen (kokonaisbilirubiini > 1,5 x, \leq 3,0 x ULN) maksan vajaatoiminnan vaikuttavan kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurin siedetty kabatsitakseliannos (MTD) oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 20 mg/m² ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 mg/m².

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 jonkin verran vaikutusta kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurinta siedettyä annosta (MTD) ei pystytty vahvistamaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu vain minimaalisessa määrin munuaisten kautta (2,3 % annoksesta). Populaatiofarmakokineettinen analyysi 170 potilaalle, joista 14 sairasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), osoitti, että lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Tämä vahvistettiin erillisessä vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli kiinteitä syöpäkasvaimia ja normaali munuaisten toiminta (8 potilasta), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (8 potilasta) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (9 potilasta) ja potilaat saivat useita kabatsitakselisyklejä laskinmonsisisäisinä kertainfuusioina, joissa annos oli enintään 25 mg/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koirilla, jotka ovat saaneet kerta-annoksena, 5 päivän ajan tai viikoittain hoitoannoksia pienempiä määriä lääkettä. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä. Tällaisia haittoja olivat maksan arteriolaarinen/periarteriolaarinen nekroosi, sappitiehyiden hyperplasia ja/tai maksasolujen nekroosi (ks. kohta 4.2).

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa rotilla, jotka ovat saaneet hoitoannoksia suurempia määriä lääkettä. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä. Näitä haittoja olivat silmähaitat, joiden tyyppipiirteenä oli linssin subkapsulaaristen syiden turpoaminen/rappeuma. Nämä haitat korjaantuivat osittain 8 viikon kuluessa.

Kabatsitakselilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kabatsitakseli ei indusoinut mutaatioita bakteerien käänteismutaatiokokeessa (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 lääkettäineillä, joilla on samanlainen farmakologinen vaikutus.

Kabatsitakseli ei vaikuttanut urosrottien parittelukykyyn eikä hedelmällisyyteen. Toistettujen annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin kuitenkin rakkularauhasten rappeutumista ja siementiehyiden surkastumista rotilla ja kivesten rappeutumista (minimaalinen yksittäisten epiteelisolujen nekroosi lisäkiveksessä) koirilla. Eläinten altistus oli samaa luokkaa tai pienempi kuin ihmisen altistus kliinisesti relevanteilla kabatsitakseliannoksilla.

Kabatsitakseli oli toksinen alkioille/sikiöille annosteltuna naarasrottien laskimoon kerran päivässä tiineyspäivien 6–17 ajan. Tällä oli yhteys toksisuuteen emoilta ja se ilmeni sikiöiden kuolemina ja sikiöiden keskimääräisen painon laskuna, johon liittyi luirangon luutumisen viivästyminen. Eläinten altistus oli pienempi kuin ihmisen altistus kliinisesti relevanteilla kabatsitakseliannoksilla. Kabatsitakseli kulkeutui rottien istukan lävitse.

Kabatsitakseli ja sen metaboliitit erittyivät rottien maitoon määränä, joka oli enintään 1,5 % annetusta annoksesta 24 tunnin aikana.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

Apuaineet

Polysorbaatti 80
Sitruunahappo, vedetön (pH:n säätöön)
Etanoli, vedetön
Makrogoli 300

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 infuusioliuoksen valmistamisessa tai sen annossa.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

3 vuotta

Avaamisen jälkeen

Injektiopullo on tarkoitettu useita käyttökertoja varten.

Injektiopullon sisältö pysyy stabiilina ensimmäisen avaamiskerran jälkeen 28 vuorokauden ajan huoneenlämmössä (20–25 °C) suojattuna valolta tai valolta suojaamatta tai jääkaapissa (2–8 °C) suojattuna valolta.

Laimennuksen jälkeen infuusiopussissa tai -pullossa

Infuusioliuoksen (pitoisuus 0,10 mg/ml tai 0,26 mg/ml) kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 5 % glukoosiliuoksessa ja 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuoksessa enintään 3 vuorokautta huoneenlämmössä (20–25 °C) suojattuna valolta tai valolta suojaamatta ja 7 vuorokauden ajan jääkaapissa (2–8 °C) valolta suojattuna.

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

Annossa on käytettävä letkunsisäistä suodatinta, jonka nimellinen huokoskoko on 0,22 mikrometriä (kutsutaan myös 0,2 mikrometrin huokoskoon suodattimeksi).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

4,5 ml tai 6 ml konsentraattia tyyppin I kirkkaasta, värittömästä lasista valmistetuissa injektiopulloissa, joissa on harmaa, fluoropolymeeripinnoitettu klorobutyylimuovipulppa. Injektiopullot on sinetöity alumiinisella puristuskorkilla, jossa on irti napsautettava muovikorkki.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo tai 5 injektiopulloa; jokaisessa injektiopullossa on 4,5 ml tai 6 ml konsentraattia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Cabazitaxel Sandoz -valmistetta saa valmistella ja antaa vain syöpälääkkeiden antoon perehtynyt henkilökunta. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä valmistetta. Kuten kaikkia syöpälääkkeitä, Cabazitaxel Sandoz -liuosta on käsiteltävä ja se on valmistettava varoen ottaen huomioon käytettävät välineet, henkilösuojaimet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat. Jos Cabazitaxel Sandoz joutuu ihon kanssa kosketuksiin minkä tahansa käsittelyvaiheen aikana, pese kohta välittömästi ja perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee limakalvoille, pese kohta välittömästi ja perusteellisesti vedellä.

Lue KOKO tämä kohta huolellisesti. Cabazitaxel Sandoz vaatii YHDEN laimennuskerran ennen antoa. Noudata seuraavia valmistusohjeita. Seuraava laimennusprosessi infuusioliuoksen valmistamista varten on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Määrätyn annoksen antamiseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullo konsentraattia.

Laimennus infuusioliuokseksi

Vaihe 1

Vedä mitta-asteikolla varustettuun ruiskuun aseptisesti tarvittava määrä konsentraattia, joka sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia. Esimerkiksi 45 mg:n annokseen Cabazitaxel Sandoz -valmistetta tarvitaan 4,5 ml konsentraattia.

Vaihe 2

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

Vaihe 3

Poista ruisku ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö kääntelemällä pussia/pulloa käsissä.

Vaihe 4

Kuten kaikki parenteraaliset valmisteet, 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.

Annossa on käytettävä letkunsisäistä suodatinta, jonka nimellinen huokoskoko on 0,22 mikrometriä (kutsutaan myös 0,2 mikrometrin huokoskoon suodattimeksi).

Älä käytä PVC:stä valmistettuja infuusionestepakkauksia äläkä polyuretaanista valmistettuja infuusiolaitteita Cabazitaxel Sandoz -valmisteen valmistukseen äläkä antoon.

Cabazitaxel Sandoz -lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36961

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.07.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel Sandoz 10 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller kabazitaxelmonohydrat motsvarande 10 mg kabazitaxel.

Varje injektionsflaska med 4,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller kabazitaxelmonohydrat motsvarande 45 mg kabazitaxel.

Varje injektionsflaska med 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller kabazitaxelmonohydrat motsvarande 60 mg kabazitaxel.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml av koncentratet till infusionsvätska, lösning innehåller 198 mg etanol.

Varje injektionsflaska med 4,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 891 mg etanol (19,8 % w/v).

Varje injektionsflaska med 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 188 mg etanol (19,8 % w/v).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar, färglös till svagt gul lösning.

pH: 3,1–3,7

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Premedicinering

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

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

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

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

Dosering

Den rekommenderade dosen av Cabazitaxel Sandoz är 25 mg/m² administrerat som en 1 timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen.

Dosjustering

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

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar hos patienter behandlade med kabazitaxel

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

Om någon av dessa biverkningar kvarstår hos patient vid dosen 20 mg/m² kan ytterligare dosreduktion till 15 mg/m² eller avslutande av behandling övervägas. Det finns begränsad mängd data avseende patienter som fått lägre dos än 20 mg/m².

Särskilda patientgrupper

Patienter med leverfunktionsnedsättning

Kabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av kabazitaxel ska minskas till 20 mg/m² hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (total bilirubin > 1 till ≤ 1,5 gånger det övre normalvärdet (ULN) eller ASAT > 1,5 gånger det övre normalvärdet (ULN)). Administrering av kabazitaxel ska ges med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion och övervakas noggrant med avseende på säkerhet.

Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (total bilirubin > 1,5 till ≤ 3,0 gånger ULN) är den högsta tolererbara dosen (MTD) 15 mg/m². Om behandling planeras för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska dosen av kabazitaxel inte överskrida 15 mg/m². Det finns dock endast begränsade effektdata för denna dos.

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

Patienter med njurfunktionsnedsättning

Kabazitaxel utsöndras minimalt via njurarna. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med njurfunktionsnedsättning som inte kräver dialys. Patienter med njursvikt i terminalfas (kreatininclearance $CL_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ska på grund av deras tillstånd och med den begränsade mängd data som finns tillgänglig behandlas med försiktighet och övervakas noggrant under behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

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

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 Cabazitaxel Sandoz för en pediatrik population. Säkerhet och effekt av Cabazitaxel Sandoz hos barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

För instruktioner om beredning och administrering av läkemedlet se i avsnitt 6.6.

Infusionsbehållare av PVC och infusionsset av polyuretan ska inte användas.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Alla patienter ska premedicineras 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, och därför ska hjälpmedel och utrustning för behandling av hypotension och bronkospasm finnas tillgänglig. Svåra reaktioner som kan inträffa omfattar generella hudutslag/erytem, hypotension och bronkospasm. Svåra överkänslighetsreaktioner kräver att man omedelbart avbryter behandlingen med kabazitaxel och sätter in lämplig behandling. Patienter som har utvecklat en överkänslighetsreaktion ska avsluta behandlingen med Cabazitaxel Sandoz (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 varje vecka under cykel 1 och därefter innan varje behandlingscykel så att dosen kan justeras om det behövs. Dosen ska minskas vid febril neutropeni eller förlängd neutropeni trots korrekt behandling (se avsnitt 4.2). Patienten kan återgå till behandling endast när neutrofilerna återgått till en nivå av $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ (se avsnitt 4.3).

Gastrointestinal påverkan

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

Risk för illamående, kräkning, diarré och uttorkning

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

Risk för allvarliga gastrointestinala reaktioner

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

Perifer neuropati

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

Anemi

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

Risk för njursvikt

Njurpåverkan har rapporterats i samband med sepsis, svår uttorkning p.g.a. diarré, kräkning och obstruktiv uropati. Njursvikt med fall av fatal utgång har observerats. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att identifiera orsaken och ge patienten intensivvård om det inträffar. Tillräcklig vätsketillförsel måste säkerställas under hela behandlingen med kabazitaxel. Patienten ska uppmärksammas på att omedelbart rapportera betydande ändringar av mängden daglig urin.

Serumkreatinin ska mätas från start, vid varje räkning av blodceller och närhelst patienten rapporterar om en förändring i urinvägsfunktionen. 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 fastställs. Tidig användning av understödjande åtgärder kan hjälpa till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta kabazitaxelbehandlingen måste noga övervägas.

Risk för hjärtarytmier

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

Äldre

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Dosen ska reduceras till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (total 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 det 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 de kan minska plasmakoncentrationen av kabazitaxel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 198 mg etanol per ml.

Injektionsflaska, 45 mg

Detta läkemedel innehåller 891 mg alkohol (etanol) per injektionsflaska med 4,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, motsvarande 19,8 vol%. Mängden i varje injektionsflaska av detta läkemedel motsvarar mindre än 22 ml öl eller 9 ml vin.

Injektionsflaska, 60 mg

Detta läkemedel innehåller 1 888 mg alkohol (etanol) per injektionsflaska med 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, motsvarande 19,8 vol%. Mängden i varje injektionsflaska av detta läkemedel motsvarar mindre än 30 ml öl eller 12 ml vin.

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, sakvinavir, 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, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) undvikas eftersom en minskning i plasmakoncentrationen av kabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4). Vidare ska patienterna avstå från att ta johannesört.

OATP1B1

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

Vaccinationer

Administrering av levande eller försvagade vacciner till patienter immunsupprimerade genom kemoterapi kan resultera i allvarliga eller 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 reproduktionstoxicitet vid doser som är toxiska för modern (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 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). Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Kabazitaxel bör inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier har visat att kabazitaxel påverkar reproduktionssystemet hos hanråttor och hanhundar 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 i 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 kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom det kan orsaka trötthet och yrsel. Patienter ska rådas till att inte framföra fordon eller använda maskiner om de känner av dessa biverkningar under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten vid användning av Cabazitaxel Sandoz tillsammans med prednison eller prednisolon har utvärderats hos 371 patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som behandlats med 25 mg/m² kabazitaxel en gång var tredje vecka i en randomiserad, öppen, kontrollerad fas III-studie. Patienterna fick i mediantal 6 cykler med kabazitaxel.

De vanligast förekommande ($\geq 10\%$) biverkningarna vad gäller alla grader var anemi (97,3 %), leukopeni (95,7 %), neutropeni (93,5 %), trombocytopeni (47,4 %) och diarré (46,6 %). De vanligast förekommande ($\geq 5\%$) biverkningarna \geq grad 3 i kabazitaxelgruppen var neutropeni (81,7 %), leukopeni (68,2 %), anemi (10,5 %), febril neutropeni (7,5 %) och diarré (6,2 %).

68 patienter (18,3 %) som fick kabazitaxel avslutade sin behandling p.g.a. biverkningar. Den vanligaste biverkningen som ledde till att man slutade med kabazitaxel var 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 svårighetsgrad. Svårighetsgraden hos biverkningarna är graderade enligt CTCAE 4.0 (grad $\geq 3 = G \geq 3$).

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

Tabell 2. Rapporterade biverkningar och hematologiska avvikelser med kabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon i TROPIC-studien (n=371)

Organklass	Biverkning	Alla grader n (%)		Grad ≥ 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	
Infektioner och infestationer	Septisk chock		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Cellulit		6 (1,6)	2 (0,5)
	Urinvägsinfektion		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influensa		11 (3)	0
	Cystit		10 (2,7)	1 (0,3)
	Ovre luftvägsinfektion		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidainfektion		4 (1,1)	0
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemi ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopeni ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Thrombocytopeni ^a	176 (47,4)		15 (4)

	Febril neutropeni		28 (7,5)	28 (7,5)
Immunsystemet	Överkänslighet		5 (1,3)	0
Metabolism och nutrition	Anorexi	59 (15,9)		3 (0,8)
	Dehydrering		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglykemi		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokalemi		4 (1,1)	2 (0,5)
Psykiska störningar	Ängest		11 (3)	0
	Konfusion		5 (1,3)	0
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	41 (11,1)		0
	Perifer neuropati		30 (8,1)	2 (0,5)
	Perifer sensorisk neuropati		20 (5,4)	1 (0,3)
	Yrsel		30 (8,1)	0
	Huvudvärk		28 (7,5)	0
	Parestesi		17 (4,6)	0
	Letargi		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hypestesi		5 (1,3)	0
	Ischias		4 (1,1)	1 (0,3)
Ögon	Konjunktivit		5 (1,3)	0
	Ökat tårflöde		5 (1,3)	0
Öron och balansorgan	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vertigo		5 (1,3)	0
Hjärtat*	Förmaksflimmer		4 (1,1)	2 (0,5)
	Takykardi		6 (1,6)	0
Blodkärl	Hypotension		20 (5,4)	2 (0,5)
	Djup ventrombos		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hypertension		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ortostatisk hypotension		5 (1,3)	1 (0,3)
	Vallningar		5 (1,3)	0
	Rodnad		4 (1,1)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd	44 (11,9)		5 (1,3)
	Hosta	40 (10,8)		0
	Smärta i munhåla och svalg		13 (3,5)	0
	Pneumoni		9 (2,4)	6 (1,6)
Magtarmkanalen	Diarré	173 (46,6)		23 (6,2)
	Illamående	127 (34,2)		7 (1,9)
	Kräkning	84 (22,6)		7 (1,9)
	Förstoppning	76 (20,5)		4 (1,1)
	Magsmärta	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dyspepsi		25 (6,7)	0
	Smärtor i övre delen av magen		20 (5,4)	0
	Hemorroider		14 (3,8)	0
	Gastroesofagal refluxsjukdom		12 (3,2)	0

	Rektalblödning		8 (2,2)	2 (0,5)
	Muntorrhet		8 (2,2)	1 (0,3)
	Bukspänning		5 (1,3)	1 (0,3)
Hud och subkutan vävnad	Alopecia	37 (10)		0
	Torr hud		9 (2,4)	0
	Erytem		5 (1,3)	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	60 (16,2)		14 (3,8)
	Ledvärk	39 (10,5)		4 (1,1)
	Smärta i extremiteterna		30 (8,1)	6 (1,6)
	Muskelspasmer		27 (7,3)	0
	Myalgi		14 (3,8)	1 (0,3)
	Muskuloskeletala bröstsmärta		11 (3)	1 (0,3)
	Flanksmärta		7 (1,9)	3 (0,8)
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt		8 (2,2)	6 (1,6)
	Njursvikt		7 (1,9)	6 (1,6)
	Dysuri		25 (6,7)	0
	Renal kolik		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hematuri	62 (16,7)		7 (1,9)
	Pollakiuri		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hydronefros		9 (2,4)	3 (0,8)
	Urinretention		9 (2,4)	3 (0,8)
	Urininkontinens		9 (2,4)	0
	Uretral obstruktion		7 (1,9)	5 (1,3)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bäckensmärta		7 (1,9)	1 (0,3)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet	136 (36,7)		18 (4,9)
	Asteni	76 (20,5)		17 (4,6)
	Feber	45 (12,1)		4 (1,1)
	Perifert ödem		34 (9,2)	2 (0,5)
	Slemhinneinflammation		22 (5,9)	1 (0,3)
	Smärta		20 (5,4)	4 (1,1)
	Bröstsmärta		9 (2,4)	2 (0,5)
	Ödem		7 (1,9)	1 (0,3)
	Frossa		6 (1,6)	0
	Sjukdomskänsla		5 (1,3)	0
Undersökningar	Viktminskning		32 (8,6)	0
	Ökade nivåer aspartataminotransferas		4 (1,1)	0
	Transaminasstegring		4 (1,1)	0

^abaserat på laboratorievärden

*se avsnitt nedan för mer information

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni och associerade kliniska händelser

Incidensen av grad \geq grad 3 neutropeni baserad på laboratoriedata var 81,7 %. Incidensen av grad \geq grad 3 klinisk neutropeni och febril neutropeni var 21,3 % respektive 7,5 %. Neutropeni var den

vanligast förekommande biverkningen som ledde till att man slutade använda läkemedlet (2,4 %). Neutropena komplikationer inkluderade neutropena infektioner (0,5 %), neutropen sepsis (0,8 %) och septisk chock (1,1 %), vilket i några fall resulterade i dödsfall. Användningen av G-CSF har visat sig minska incidensen och svårighetsgraden av neutropeni (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hjärtpåverkan och arytmier

Vid kabazitaxelbehandling var alla grader av hjärtpåverkan mer vanliga, 6 patienter (1,6 %) hade grad \geq grad 3 hjärtarytmier. Incidensen för takykardi vid kabazitaxelbehandling var 1,6 %, men ingen var grad \geq 3. Incidensen för förmaksflimmer var 1,1 % i kabazitaxelgruppen. Händelser med hjärtsvikt var vanligare med kabazitaxel, detta rapporterades för 2 patienter (0,5 %). En patient i kabazitaxelgruppen avled på grund av hjärtsvikt. Fatalet kammarflimmer rapporterades hos 1 patient (0,3 %) och hjärtstillestånd hos 2 patienter (0,5 %). Ingen av dessa händelser ansågs vara relaterad till kabazitaxel enligt prövaren.

Hematuri

Hematuri (alla grader) observerades hos 20,8 % vid dosen 25 mg/m² i studien EFC11785 (se avsnitt 5.1). Förväxlingsfaktorer (confounding causes) såsom sjukdomsprogression, instrumentering, infektion eller behandling med antikoagulantia/NSAID/acetylsalicylsyra identifierades i nästan två tredjedelar av fallen.

Andra laboratorieavvikelser

Incidensen av grad \geq 3 anemi samt ökade nivåer ASAT, ALAT och bilirubin baserat på laboratorieavvikelser var 10,5 %, 0,7 %, 0,9 % respektive 0,6 %.

Gastrointestinal påverkan

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

Andningspåverkan

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

Påverkan på njurar och urinvägar

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

Pediatrisk population

Se avsnitt 4.2.

Speciella patientgrupper

Äldre

Bland de 371 patienter som behandlades med kabazitaxel i prostatacancerstudien var 240 patienter 65 år eller äldre inklusive 70 patienter som var äldre än 75 år.

Följande biverkningar rapporterades med en frekvens \geq 5 % högre hos patienter 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter: trötthet (40,4 % jämfört med 29,8 %), klinisk neutropeni (24,2 % jämfört med 17,6 %), asteni (23,8 % jämfört med 14,5 %), feber (14,6 % jämfört med 7,6 %), yrsel (10,0 % jämfört med 4,6 %), urinvägsinfektion (9,6 % jämfört med 3,1 %) och uttorkning (6,7 % jämfört med 1,5 %).

Incidensen av följande grad \geq grad 3 biverkningar var högre hos patienter \geq 65 år jämfört med yngre patienter; neutropeni baserat på laboratorieavvikelser (86,3 % jämfört med 73,3 %), klinisk neutropeni (23,8 % jämfört med 16,8 %) och febril neutropeni (8,3 % jämfört med 6,1 %) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Av de 595 patienter som behandlats med kabazitaxel 25 mg/m² i prostatacancerstudien EFC11785, var 420 patienter 65 år eller äldre. De biverkningarna som rapporterades med en frekvens som åtminstone var 5 % högre hos patienter i åldern 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter var diarré (42,9 %

jämfört med 32,6 %), trötthet (30,2 % jämfört med 19,4 %), asteni (22,4 % jämfört med 13,1 %), förstoppning (20,2 % jämfört med 12,6 %), klinisk neutropeni (12,9 % jämfört med 6,3 %), febril neutropeni (11,2 % jämfört med 4,6 %) och dyspné (9,5 % jämfört med 3,4 %).

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
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 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 lösa upp funktionen av det mikrotubulära nätverket i cellerna. Kabazitaxel binder sig till tubulin och gynnar hopsättande av tubulin i mikrotubuli medan det samtidigt hämmar dess demontering. Detta leder till stabilisering av mikrotubuli, vilket resulterar i en hämning av cellfunktioner i mitos och interfase.

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

smärtan).

Totalt 755 patienter randomiserades till att få antingen kabazitaxel 25 mg/m² 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/m² intravenöst var tredje vecka under maximalt 10 cykler tillsammans med peroralt prednison eller prednisolon 10 mg dagligen (n=377).

Denna studie inkluderade patienter över 18 år med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer antingen mätbar via RECIST-kriterierna eller icke mätbar sjukdom med ökande PSA-nivåer eller framträdande av nya lesioner och med utförandestatus 0 till 2 enligt "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG). Patienterna skulle ha neutrofiler > 1500/mm³, blodplättar > 100 000/mm³, 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 kongestiv 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 kabazitaxelgruppen 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 en 30 % reduktion i risk för död jämfört med mitoxantron (se tabell 3 och figur 1).

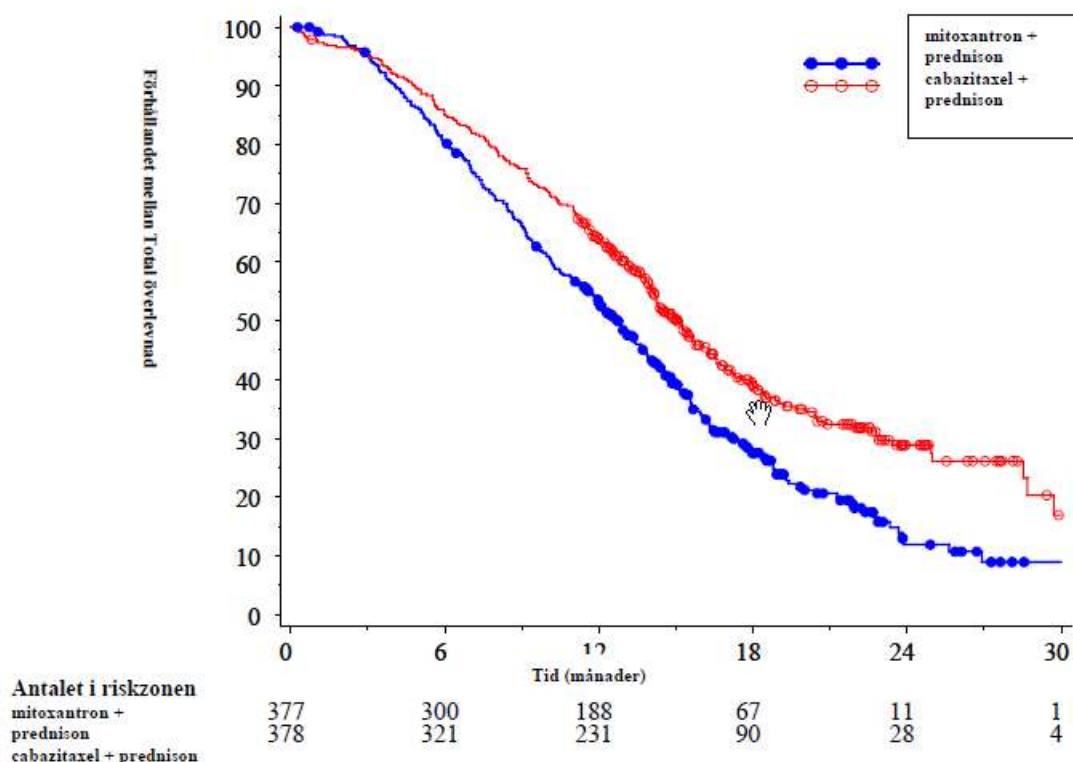
En subgrupp med 59 patienter fick en kumulativ dos av docetaxel på < 225 mg/m² innan studiebehandlingen (29 patienter i kabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR (95 % CI) 0,96 (0,49–1,86)).

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

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

¹HR uppskattat genom användandet av Cox modell; ett hazard ratio på mindre än 1 ger fördel till kabazitaxel

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



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

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

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

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

I en likvärdig (non-inferiority), multicenter, multinationell, randomiserad öppen fas III studie (EFC11785) behandlades 1200 patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinhållande behandling. De randomiserades till att få antingen kabazitaxel 25 mg/m² (n=602) eller 20 mg/m² (n=598). Total överlevnad (OS) var det primära effektmåttet.

Studien uppnådde sitt primära mål att visa på likvärdighet (non-inferiority) med kabazitaxel 20 mg/m² i jämförelse med 25 mg/m² (se tabell 4). En statistiskt signifikant högre procentandel ($p < 0,001$) av patienterna visade ett PSA-svar i gruppen med 25 mg/m² (42,9 %) jämfört med gruppen 20 mg/m² (29,5 %). En statistisk signifikant högre risk för PSA-progression hos patienter med dosen 20 mg/m² jämfört med 25 mg/m² 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 smärtespons, tumör- och smärt progression och fyra underkategorier av FACT-P).

Tabell 4. Total överlevnad i studien EFC11785, kabazitaxel 25 mg/m²-armen jämfört med kabazitaxel 20 mg/m²-armen (Intent-to-treat analys) – Primärt effektmått för effekt

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Total överlevnad		
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)
Hazard Ratio ^a		
versus CBZ25+PRED	1,024	-
1-sidig 98,89 % UCI	1,184	-
1-sidig 95 % LCI	0,922	-

CBZ20=kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=kabazitaxel 25 mg/m², PRED=prednison/prednisolon
 CI=konfidensintervall, LCI=nedre gräns i konfidensintervallet, UCI=övre gräns i konfidensintervallet
^aHazard ratio uppskattat genom användandet av "Cox Proportional Hazards regression-modell". Ett hazard ratio < 1 indikerar en lägre risk med kabazitaxel 20 mg/m² jämfört med 25 mg/m².
 Säkerhetsprofilen för kabazitaxel med dosen 25 mg/m² 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/m².

Tabell 5. Summering av säkerhetsdata för kabazitaxel 25 mg/m²-armen jämfört med kabazitaxel 20 mg/m²-armen i studie EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Median antal cykler/ median behandlingstid	6/18 veckor	7/21 veckor
Antal patienter med dosreduktion n (%)	Från 20 till 15 mg/m ² : 58 (10,0 %) Från 15 till 12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	Från 25 till 20 mg/m ² : 128 (21,5 %) Från 20 till 15 mg/m ² : 19 (3,2 %) Från 15 till 12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Alla grader av biverkningar^a (%)		
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
Kräkning	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 ≥ grad 3 biverkningar^b (%)		
Klinisk neutropeni	2,4	9,6
Febril neutropeni	2,1	9,2
Haematologiska avvikelser^c (%)		
Grad ≥ 3 neutropeni	41,8	73,3
Grad ≥ 3 anemi	9,9	13,7

Grad ≥ 3 trombocytopeni	2,6	4,2
------------------------------	-----	-----

CBZ20=kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=kabazitaxel 25 mg/m², PRED=prednison/prednisolon

^aAlla grader av biverkningar med en incidens högre än 10 %

^bGrad ≥ 3 biverkningar med en incidens högre än 5 %

^cBaserat på laboratorievärden

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 (se avsnitt 4.2 för information angående pediatrik användning).

Kabazitaxel utvärderades i en öppen multicenter fas ½ studie med totalt 39 pediatrika patienter (i åldrarna 4 till 18 år i fas 1-delen och mellan 3 till 16 år i fas 2-delen av studien). I fas 2 visade inte kabazitaxel någon effekt som monoterapi med dosen 30 mg/m² hos den pediatrika populationen med återkommande eller refraktärt diffusa infiltrerade pontiegliom (DIPG) och höggradigt gliom (HGG).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En populationsfarmakokinetisk 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/m² veckovis eller var tredje vecka.

Absorption

Efter 1 timmes intravenös infusion med 25 mg/m² kabazitaxel hos patienter med metastatisk prostatacancer (n=67) var C_{max} 226 ng/ml (variationskoefficient (CV): 107 %) och nåddes i slutet av 1-timmens infusionen (T_{max}). Medelvärdet för AUC var 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

Ingen större avvikelse i dosproportionaliteten observerades från 10 till 30 mg/m² hos patienter med avancerade solida tumörer (n=126).

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) var 4 870 l (2640 l/m² för en patient med en median kroppsytta på 1,84 m²) vid steady state.

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

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

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 är den potentiella risken för inhibering genom kabazitaxel vid kliniskt relevanta koncentrationer möjlig hos läkemedel som främst är substrat för CYP3A. En klinisk studie har dock visat att kabazitaxel (25 mg/m² administrerat som en 1-timmens infusion) inte påverkade plasmanivåerna av midazolam, ett testsubstrat med CYP3A. Vid terapeutiska doser förväntas därför inte att samtidig administrering av 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 ingen möjlig risk för att kabazitaxel inducerar läkemedel som är substrat för CYP1A, CYP2C9 och CYP3A. Kabazitaxel hindrade inte den huvudsakliga biotransformationsvägen av warfarin till 7-hydroxiwarfarin *in vitro*, vilken medieras via CYP2C9. Ingen farmakokinetisk interaktion mellan kabazitaxel och warfarin förväntas därför *in vivo*. *In vitro* hämmade kabazitaxel inte multidrogresistenta proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller organiska katjontransportörer (OCT1). Kabazitaxel hämmade transporten som sker via P-glykoprotein

(PgP) (digoxin, vinblastin), bröstcancerresistenta proteiner (BCRP) (metotrexat) och organiska anjontransporterande polypeptider (OATP1B3) (CCK8) vid koncentrationer på minst 15 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Den inhiberade transporten av OATP1B1 (östradiol-17 β -glukuronid) vid koncentrationer endast 5 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Risken för interaktion med substrat med MRP, OCT1, PgP, BCRP och OATP1B3 är därför osannolik *in vivo* med dosen 25 mg/m². 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-timmens intravenös infusion med ¹⁴C-märkt kabazitaxel vid dosen 25 mg/m² hos patienter var ungefär 80 % av den administrerade dosen eliminerad inom 2 veckor. Kabazitaxel utsöndras främst i avföringen som flertalet metaboliter (76 % av dosen), medan renal utsöndring av kabazitaxel och metaboliter står för mindre än 4 % av dosen (2,3 % som oförändrad medicinsk produkt i urinen).

Kabazitaxel har hög plasmaclearance på 48,5 l/h (26,4 l/h/m² hos en patient med en median kroppsytta på 1,84 m²) 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 år och 13 patienter över 75 år) observerades ingen ålderseffekt på kabazitaxels farmakokinetik.

Barn

Säkerhet och effekt 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 (total bilirubin > 1 till \leq 1,5 gånger ULN eller ASAT > 1,5 gånger ULN) eller måttligt (totalt bilirubin > 1,5 till \leq 3,0 gånger ULN) nedsatt leverfunktion vad gäller kabazitaxels farmakokinetik. Den högsta tolererade dosen (MTD) kabazitaxel var 20 respektive 15 mg/m².

Hos 3 patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 x ULN) observerades en minskning av clearance på 39 % jämfört med patienter med en lätt nedsatt leverfunktion, vilket tyder på en viss 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 avsnitten 4.2 och 4.4). Kabazitaxel är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Njurfunktionsnedsättning

Kabazitaxel elimineras minimalt via njurarna (2,3 % av dosen). En populationsfarmakokinetisk analys hos 170 patienter, som inkluderade 14 patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min) och 59 patienter med mild njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mellan 50 och 80 ml/min) visade att mild till måttlig njurfunktionsnedsättning inte hade någon betydelsefull påverkan på kabazitaxels farmakokinetik. Detta bekräftades av en dedikerad jämförande farmakokinetisk studie på patienter med solid cancer med normal njurfunktion (8 patienter), måttlig (8 patienter) och grav njurfunktionsnedsättning (9 patienter) som fått flera cykler med kabazitaxel som enskild intravenös infusion upp till 25 mg/m².

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter har inte setts hos människa men har setts hos hundar efter enkeldoser, administrering av dos var 5:e dag samt veckovis administrering vid exponeringar lägre än klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans: arteriolar/periarteriolar nekros i levern, gallvägshyperplasi och/eller hepatocellulär nekros (se avsnitt 4.2).

Följande effekter har inte setts hos människa men har setts hos råttor under toxicitetsstudier vid

exponering med upprepade doser vid exponeringar högre än klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans: ögonpåverkan karaktäriserad av subkapsulär linsfibersvullnad/-degeneration. Dessa effekter var partiellt reversibla efter 8 veckor.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med kabazitaxel.

Kabazitaxel inducerar inte mutationer i Amestest (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 hanrättor. I toxicitetsstudier med upprepade dosering observerades dock degenerering av sädesblåsor och atrofi av tubuli seminiferi i testiklarna hos råttor, och hos hundar observerades testikulär degeneration (minimal epitelial cellnekros i bitestikeln). Exponeringen hos djur var lika eller lägre än hos människa som fick kliniskt signifikanta doser av kabazitaxel.

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

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

Miljöriskbedömning

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Vattenfri citronsyra (för justering av pH)
Vattenfri etanol
Makrogol 300

6.2 Inkompatibiliteter

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

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset av polyuretan vid beredning och administrering av infusionslösningen.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

3 år

Efter öppnandet

Flerdosinjektionsflaska.

Injektionsflaskorna är stabila efter öppnandet i upp till 28 dagar när de förvaras i rumstemperatur (20–25 °C) oberoende av om de är skyddade från ljus eller i kylskåp (2–8 °C) skyddade från ljus.

Efter spädning i infusionspåsen/-flaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning hos infusionslösningen har visats i glukos 5 % och natriumklorid 0,9 % vid koncentrationer på 0,10 mg/ml och 0,26 mg/ml i upp till 3 dagar när den förvaras i rumstemperatur (20–25 °C) oberoende om den är skyddad från ljus och i 7 dagar i kylskåp (2–8 °C) skyddad från ljus.

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

Ett in-line-filter med 0,22 mikrometer nominell porstorlek (kan också refereras till som 0,2 mikrometer) måste användas under administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4,5 ml eller 6 ml koncentrat i klar, färglös injektionsflaska av typ I-glas med grå gummipropp av klorbutyl överdragen med fluorpolymer. Injektionsflaskorna är förseglade med en aluminiumkapsyl med snäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor med 4,5 ml eller 6 ml koncentrat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Cabazitaxel Sandoz ska endast beredas och administreras av personal utbildad i att hantera cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera läkemedlet. Som med alla antineoplastiska ämnen ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av Cabazitaxel Sandoz-lösningar. Man ska beakta användningen av säkerhetsutrustning, skyddsåtgärder för personal (t.ex. handskar) och beredningsanvisningar. Om Cabazitaxel Sandoz i något skede 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.

Läs HELA detta avsnitt noga innan spädning. Cabazitaxel Sandoz behöver EN spädning före administrering. Följ beredningsanvisningarna bifogade nedan.

Följande spädningsprocess måste utföras aseptiskt för att bereda infusionslösningen.

Mer än en injektionsflaska med koncentrat kan behövas för att ge den förskrivna dosen.

Utspädning inför infusionen

Steg 1

Dra aseptiskt upp den korrekta mängden koncentrat (10 mg/ml kabazitaxel) med en doserings spruta. Exempelvis för en dos på 45 mg Cabazitaxel Sandoz behövs 4,5 ml koncentrat.

Steg 2

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

Steg 3

Ta 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 utan kasseras.

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

Ett in-line-filter med 0,22 mikrometer nominell porstorlek (kan också refereras till som 0,2 mikrometer) måste användas under administrering.

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset av polyuretan vid beredning och administrering av Cabazitaxel Sandoz.

Cabazitaxel Sandoz 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36961

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.07.2020