

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cabazitaxel Glenmark 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg kabatsitakselia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 1,5 ml vedetöntä etanolia (1185 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, keltainen tai ruskehtavankeltainen öljymäinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Esilääkitys

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

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

Annostus

Suosittelun kabatsitakseliannos on 25 mg/m² 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon joka 3. viikko yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin annoksella 10 mg suun kautta päivittäin hoidon ajan.

Annosmuutokset

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

Taulukko 1. Haittavaikutusten vuoksi suositellut annosmuutokset kabatsitakselihoitoa saaville potilaille

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

Jos potilas saa edelleen jonkin näistä reaktioista annoksella 20 mg/m², voidaan vielä harkita annoksen pienentämistä 15 mg:aan/m² tai kabatsitakseliannon lopettamista. Tietoa potilaista, jotka ovat saaneet pienempää annosta kuin 20 mg/m², on vain vähän.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on maksan vajaatoimintaa

Kabatsitakseli metaboloituu suuressa määrin maksassa. Potilaille, joilla on lievää maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1 - \leq 1,5$ x normaaliarvon ylärajan [ULN] tai aspartaattiaminotransferaasipitoisuus [ASAT] $> 1,5$ x ULN), kabatsitakseliannos on pienennettävä 20 mg:aan/m². Kabatsitakseli on annettava varoen ja tarkassa turvallisuusseurannassa, kun potilaalla on lievää maksan vajaatoimintaa.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5 - \leq 3,0$ x ULN) suurin siedetty annos oli 15 mg/m². Jos hoitoa suunnitellaan potilaalle, jolla on keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, kabatsitakseliannos ei saa ylittää 15 mg:aa/m². Tämän annoksen tehosta on kuitenkin vähän tietoja.

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa

Kabatsitakseli poistuu elimistöstä munuaisten kautta vain minimaalisesti. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, joka ei edellytä hemodialyysihoitoa. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma [CL_{CR}] < 15 ml/min/1,73 m²), pitää hoitaa varoen potilaan kunnon ja vähäisten saatavilla olevan tietojen 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

Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A-entsyymien voimakkaita induktoreita tai voimakkaita inhibiittoreita, samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos potilas kuitenkin tarvitsee samanaikaisesti

voimakasta CYP3A:n estäjää, pitää harkita kabatsitakseliannoksen pienentämistä 25 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Cabazitaxel Glenmark -valmistetta pediatrisille potilaille. Cabazitaxel Glenmark -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmisteluun ja antoon. PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaitteita ei pidä käyttää. Kabatsitakseliä 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 alle 1 500/mm³.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN).
- Keltakuumerokotteen samanaikainen anto (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kaikille potilaille pitää antaa esilääkitys ennen kabatsitakseli-infuusion aloittamista (ks. kohta 4.2). Potilaita pitää seurata tarkasti yliherkkyysreaktioiden varalta varsinkin ensimmäisen ja toisen infuusion aikana. Yliherkkyysreaktioita voi ilmetä 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 kabatsitakselihoiton välitöntä keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Yliherkkyysreaktion saaneen potilaan kabatsitakselihoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Luuydinlama

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

Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitakselilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF:ää ASCOn (American Society of Clinical Oncology) ohjeiden ja/tai hoitopaikan voimassa olevan ohjeiston mukaan neutropeenisten komplikaatioiden (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio) riskin pienentämiseksi tai hoitamiseksi. Primaarista estolääkitystä G-CSF:llä pitää harkita potilaille, joilla on korkea kliininen riskiprofiili (yli > 65 vuotta, huono suorituskyky, aikaisempia kuumeisen neutropenian jaksoja, laajoja aikaisempia sädehoitajaksoja, huono ravitsemustila tai muu vakava samanaikainen sairaus), joka altistaa heidät pitkittyneen neutropenian suurentuneelle komplikaatoriskille. G-CSF:n käytön on osoitettu pienentävän neutropenian ilmaantuvuutta ja lieventävän sen vaikeusastetta.

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

Annosta pitää pienentää kuumeisen neutropenian tai pitkittyneen neutropenian yhteydessä asianmukaisesta hoidosta huolimatta (ks. kohta 4.2).

Hoitoa tulee jatkaa vasta, kun neutrofiliarvo on tasolla $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ (ks. kohta 4.3).

Ruoansulatuselimistö

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

Pahoinvoinnin, oksentelun, ripulin ja elimistön kuivumisen riski

Jos potilailla esiintyy ripulia kabatsitakselioidon jälkeen, heitä voidaan hoitaa tavanomaisilla ripulilääkevalmisteilla. Potilaiden asianmukaisesta nesteyttämisestä on huolehdittava. Ripulia voi esiintyä yleisemmin potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vatsan tai lantion alueen sädehoitoa. Elimistön kuivuminen on yleisempää 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Potilaiden nestetasapaino pitää palauttaa ja seerumin elektrolyyttitasoa, erityisesti kaliumia, pitää seurata ja korjata asianmukaisilla menetelmillä. Hoidon siirtäminen myöhemmäksi tai annoksen pienentäminen voivat olla tarpeen gradus ≥ 3 ripulissa (ks. kohta 4.2). Jos potilailla esiintyy pahoinvointia tai oksentelua, heitä voidaan hoitaa yleisesti käytetyillä pahoinvointilääkkeillä.

Vakavien ruoansulatuselimistön reaktioiden riski

Kabatsitakselihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu maha-suolikanavan verenvuotoa ja perforaatioita, ileusta sekä koliittia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatioita. Näitä ovat esimerkiksi neutropeniapotilaat, iäkkäät potilaat, samanaikaisesti NSAID-valmisteita (tulehduskipulääkkeitä), veren hyytymistä estäviä lääkkeitä tai antikoagulantteja käyttävät potilaat, sekä potilaat, jotka ovat saaneet sädehoitoa lantion alueelle tai joilla on ollut maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuotoa.

Perifeerinen neuropatia

Kabatsitakselia saaneilla potilailla on havaittu perifeeristä neuropatiaa, perifeeristä sensorista neuropatiaa (esim. parestesioita, dysestesiaa) ja perifeeristä motorista neuropatiaa.

Kabatsitakselihoitoa saavia potilaita on neuvottava kertomaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille on kehittynyt neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai heikkoutta. Lääkärin pitää tutkia neuropatian ilmeneminen tai paheneminen ennen jokaista hoitokertaa. Hoidon antoa on siirrettävä, kunnes oireet paranevat. Kabatsitakseliannosta pitää pienentää 25 mg:sta/m² 20 mg:aan/m² perifeerisessä neuropatiassa, jonka gradus ≥ 2 (ks. kohta 4.2).

Anemia

Kabatsitakselia saaneilla potilailla on havaittu anemiaa (ks. kohta 4.8). Hemoglobiini ja hematokriitti pitää tarkistaa ennen kabatsitakselihoitoa ja jos potilaalla on anemian tai verenhukan oireita tai merkkejä. Jos potilaan hemoglobiini on < 100 g/l, varovaisuutta suositellaan ja on ryhdyttävä asianmukaisiin, kliinisesti aiheellisiin toimenpiteisiin.

Munuaisten vajaatoiminnan riski

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

Riittävä nesteytys on varmistettava kabatsitakselioidon aikana. Potilasta on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos päivittäinen virtsamäärä muuttuu merkittävästi. Seerumin kreatiniinipitoisuus pitää mitata hoidon alussa, jokaisen verenkuvamäärityksen yhteydessä ja aina, kun potilas ilmoittaa virtsamäärän muuttuneen. Kabatsitakselihoito pitää lopettaa, jos on viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä tai munuaisten vajaatoiminnasta, joka on CTCAE 4.0 -luokan gradus ≥ 3 .

Hengityselinten häiriöt

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

Jos kehittyy uusia tai pahenevia keuhko-oireita, potilaita pitää seurata tarkoin, ja potilaat on tutkittava nopeasti ja hoidettava asianmukaisesti. Kabatsitakselihoito suositellaan keskeytettäväksi, kunnes

diagnoosi on selvillä. Varhainen tukihoido voi auttaa parantamaan potilaan tilaa. Kabatsitakselihoiton jatkamisen hyödyt on arvioitava huolellisesti.

Sydämen rytmihäiriöiden riski

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

Läkkäät

Läkkäillä henkilöillä (≥ 65 -vuotiailla) tietyt haittavaikutukset, kuten neutropenia ja kuumeinen neutropenia, voivat olla todennäköisempiä (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Lievää (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1 - \leq 1,5 \times$ normaaliarvon ylärajan [ULN] tai ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta pitää pienentää (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset

Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä pitää välttää, sillä ne voivat suurentaa kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Jos voimakkaan CYP3A:n estäjän samanaikaista antoa ei voida välttää, toksisuutta pitää seurata tarkoin ja harkita kabatsitakseliannoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Voimakkaiden CYP3A:n induktorien samanaikaista käyttöä pitää välttää, sillä ne voivat pienentää kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% alkoholia (etanolia) eli enintään 1185 mg (1,5 ml) per injektiopullo, mikä vastaa 30 ml:aa olutta tai 12 ml:aa viiniä.

Haitallinen alkoholismissa.

Huomioitava hoidettaessa raskaana olevia tai imettäviä naisia, lapsia, suuren riskin ryhmiä, kuten maksasairautta tai epilepsiaa sairastavia potilaita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

CYP3A:n estäjät

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

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

CYP3A:n induktorit

Rifampisiinin, voimakkaan CYP3A:n induktorin, toistuva anto (600 mg kerran vuorokaudessa) lisäsi kabatsitakselin puhdistumaa 21 %, mikä vastaa AUC-arvon pienemistä 17 %. Tästä syystä samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n 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 pitää olla käyttämättä mäkikuismaa.

OATP1B1

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

Rokotukset

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt kemoterapeuttisten lääkeaineiden käytön vuoksi, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Kabatsitakselihoitoa saavien potilaiden rokottamista eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla pitää välttää. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan käyttää, mutta vaste näihin rokotteisiin voi olla tavanomaista heikompi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kabatsitakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta äidille haitallisilla annoksilla (ks. kohta 5.3) ja että kabatsitakseli läpäisee istukkaesteen (ks. kohta 5.3). Kabatsitakseli voi muiden sytostaattien tavoin aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Kabatsitakselia ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

Vaikutukset miesten sukusoluihin ja altistuminen siemennesteen kautta ovat mahdollisia, joten kabatsitakselilla hoidettavien miesten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä koko hoidon ajan ja ehkäisyn käyttöä on suositeltavaa jatkaa 6 kuukautta viimeisen kabatsitakseliannoksen jälkeen. Kabatsitakselilla hoidettavien miesten pitää estää siemennesteensä pääsyä kosketukseen toisten ihmisten kanssa hoidon aikana, koska altistuminen siemennesteen kautta on mahdollista. Kabatsitakselilla hoidettavia miehiä neuvotaan hakemaan ohjeita siemennesteen talteenotosta ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kabatsitakseli saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa väsymystä ja huimausta. Potilaita pitää kehottaa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kabatsitakselin turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin 371 potilaalla, joilla oli levinnyt, kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja joita hoidettiin

kabatsitakseliannoksella 25 mg/m² kolmen viikon välein satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa faasin III tutkimuksessa. Potilaille annettiin keskimäärin 6 sykliä kabatsitakselia.

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 gradusluokan ≥ 3 haittavaikutukset kabatsitakseliryhmässä olivat neutropenia (81,7 %), leukopenia (68,2 %), anemia (10,5 %), kuumeinen neutropenia (7,5 %), ripuli (6,2 %).

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

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 MedDRA-elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten voimakkuus on luokiteltu CTCAE 4.0 -luokituksen mukaan (gradus $\geq 3 = G \geq 3$). Yleisyydet perustuvat kaikkiin graduksiin ja ne on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Kabatsitakselin ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmän käytössä raportoidut haittavaikutukset ja veriarvojen poikkeamat 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)
	Verenmyrkytys		4 (1,1)	4 (1,1)
	Selluliitti		6 (1,6)	2 (0,5)
	Virtsatieinfektio		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influenssa		11 (3)	0
	Virtsarakkotulehdus		10 (2,7)	1 (0,3)
	Ylähengitysteiden infektio		10 (2,7)	0
	Vyöruusu		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)
	Elimistön kuivuminen		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglykemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokalemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Psykkiset häiriöt	Ahdistus		11 (3)	0
	Sekavuustila		5 (1,3)	0
Hermosto	Makuhäiriöt	41 (11,1)		0
	Perifeerinen neuropatia		30 (8,1)	2 (0,5)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikki gradus-luokat n (%)		Gradus \geq 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	
	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)
	Ruoansulatushäiriö		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	Hiustenlähtö	37 (10)	
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)
	Lihasspasmit		27 (7,3)	0
	Lihaskipu		14 (3,8)	1 (0,3)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikki gradus-luokat n (%)		Gradus \geq 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	
	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)
	Tiheävirtsaisuus		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
	Virtsateiden obstruktio		7 (1,9)	5 (1,3)
	Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		7 (1,9)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	136 (36,7)		18 (4,9)
	Voimattomuus	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)	0
	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi		4 (1,1)	0
	Kohonneet transaminaasit		4 (1,1)	0

^a perustuu laboratorioarvoihin

* ks. lisäselvitys alla

Valikoituja häiritsevyyksiä

Neutropenia ja siihen liittyvät kliiniset tapahtumat

Gradus ≥ 3 neutropenian ilmaantuvuus laboratoriotietojen perusteella oli 81,7 %. Gradus ≥ 3 kliinisen neutropenian ilmaantuvuus oli 21,3 % ja kuumeisen neutropenian 7,5 %. Neutropenia oli yleisin häiritsevyys, joka johti lääkehoidon keskeyttämiseen (2,4 %).

Neutropeenisiä komplikaatioita olivat neutropeeniset infektiot (0,5 %), neutropeeninen sepsis (0,8 %) ja septinen sokki (1,1 %), joka johti joissakin tapauksissa kuolemaan.

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

Sydämen toiminta- ja rytmihäiriöt

Sydänhäiritsevyydet riippumatta haitan voimakkuudesta (graduksesta) olivat yleisempiä kabatsitakseliryhmässä, jossa gradus-luokan ≥ 3 sydämen rytmihäiriöitä oli 6 potilaalla (1,6 %). Takykardian ilmaantuvuus kabatsitakselihoidossa oli 1,6 % eikä yksikään tapaus ollut gradus-luokkaa ≥ 3 . Eteisvärinän ilmaantuvuus kabatsitakseliryhmässä oli 1,1 %. Sydämen vajaatoiminta oli yleisempää kabatsitakselihoidossa ja sitä raportoitiin 2 potilaalla (0,5 %). Yksi kabatsitakseliryhmän potilas kuoli sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Yhdellä potilaalla raportoitiin kuolemaan johtanut kammiovärinä (0,3 %) ja 2 potilaalla sydämenpysähdys (0,5 %). Tutkijan arvion mukaan yksikään tapauksista ei liittynyt hoitoon.

Verivirtsaisuus

Verivirtsaisuutta (kaikkia vaikeusasteita) havaittiin EFC11785-tutkimuksessa 20,8 %:lla annoksia 25 mg/m² saaneista (ks. kohta 5.1). Sekoittavia syitä, kuten taudin etenemistä, mittausteknisiä syitä, infektiota tai antikoagulantti-/tulehduskipu-/aspiriinilääkitystä tunnistettiin lähes kahdessa kolmasosassa näistä tapauksista.

Muut laboratorioarvojen poikkeavuudet

Gradus ≥ 3 anemian esiintyvyys oli 10,6 % sekä poikkeavien laboratorioarvojen perusteella suurentuneen ASAT-arvon esiintyvyys oli 0,7 %, suurentuneen ALAT-arvon esiintyvyys oli 0,9 % ja suurentuneen bilirubiinipitoisuuden esiintyvyys oli 0,6 %.

Ruoansulatuselimistö

Koliittia, enterokoliittia, gastriittia ja neutropeenista enterokoliittia on havaittu. Maha-suolikanavan verenvuotoa ja perforaatioita, ileusta ja suolitukosta on myös ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Hengityselin häiriöt

Interstitiaalista pneumoniitaa/pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta, jotka ovat toisinaan johtaneet kuolemaan, on ilmoitettu. Tapausten yleisyys on tuntematon (koska saata vissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) (ks. kohta 4.4).

Munuaiset ja virtsatiet

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

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

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

Seuraavat häiritsevyydet, joita raportoitiin ≥ 5 % yleisemmin 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla nuorempiin verrattuna olivat väsymys (40,4 % vs. 29,8 %), kliininen neutropenia (24,2 % vs.

17,6 %), voimattomuus (23,8 % vs. 14,5 %), kuume (14,6 % vs. 7,6 %), heitehuimaus (10,0 % vs. 4,6 %), virtsatieinfektio (9,6 % vs. 3,1 %) ja elimistön kuivuminen (6,7 % vs. 1,5 %). Seuraavien gradus ≥ 3 haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi ≥ 65 -vuotiailla potilailla, verrattuna nuorempiin potilaisiin: neutropenia poikkeavien laboratorioarvojen perusteella (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).

Eturauhassyöpää koskeneessa EFC 11785 -tutkimuksessa 595 potilaasta, jotka saivat kabatsitakselihoitoa annoksena 25 mg/m², 420 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Haittavaikutuksia, joita raportoitiin vähintään 5 % yleisemmin 65-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin, olivat ripuli (42,9 % vs. 32,6 %), väsymys (30,2 % vs. 19,4 %), voimattomuus (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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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. Yliannoksen odotettavissa olevia komplikaatioita ovat haittavaikutusten paheneminen, kuten luuydinsuppressio ja ruuansulatuselimistön häiriöt. Yliannostapauksessa potilas pitää hoitaa erikoistuneessa yksikössä ja tarkassa valvonnassa. Potilaille pitää antaa G-CSF-hoitoa mahdollisimman pian yliannostuksen huomaamisen jälkeen. Muuten on hoidettava oireiden mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabatsitakselilla oli hiirillä laaja-alainen kasvaimen kasvua ehkäisevä aktiivisuus pitkälle edenneissä ihmisen vieraslajikasvainkudossiirteissä. Kabatsitakseli on aktiivinen dosetakselille herkissä kasvaimissa. Kabatsitakselilla oli lisäksi aktiivisuutta kasvainmalleissa, jotka eivät olleet herkkiä solunsalpaajahoidolle, mukaan lukien dosetakselille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kabatsitakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, kansainvälisessä, faasin III monikeskustutkimuksessa (EFC6193-

tutkimus) potilailla, joilla oli metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä, jota oli aikaisemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla.

Tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat taudin etenemättömyysaika (PFS, progression free survival [määritelty ajaksi tutkimukseen satunnaistamisesta kasvaimen etenemiseen], prostataspesifisen antigeenin eli PSA-arvon eteneminen, kivun voimistuminen tai kuolema mistä syystä tahansa, sen mukaan mikä näistä tapahtui ensin), vastearvioon kiinteissä kasvaimissa (RECIST, Tumour Response Rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) perustuva kasvaimen hoitovaste, PSA-arvon eteneminen (määritelty PSA-arvon ≥ 25 % suurenemiseksi potilailla, joilla ei ollut vastetta hoitoon, tai > 50 % suurenemiseksi potilailla, joilla oli vaste hoitoon), PSA-vaste (PSA-pitoisuuden pieneneminen seerumissa vähintään 50 %), kivun voimistuminen (määritelty McGill-Melzack-kyselyn Present Pain Intensity (PPI) -asteikolla ja Analgesic Score (AS) -kipulääkityspisteetyksellä) sekä kipuvaste (määritelty lähtötilanteen PPI-pisteiden mediaanin kahden pisteen suurenemiseksi ilman samanaikaista AS-pisteiden suurenemista tai kipulääkkeiden käytön ≥ 50 %:n vähenemiseksi lähtötilanteesta keskimääräisessä AS-pisteetyksessä ilman samanaikaista kivun voimistumista).

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

Tässä tutkimuksessa oli mukana yli 18-vuotiaita potilaita, joilla oli metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä, joka oli joko RECIST-kriteereillä mitattavissa tai ei mitattavissa oleva sairaus, jossa PSA-arvo suureni tai ilmaantui uusia leesioita ja ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskyky oli 0–2. Potilaiden neutrofiilimäärän piti olla $> 1\,500/\text{mm}^3$, verihiutalemäärän $> 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobiinipitoisuuden > 100 g/l, kreatiniinipitoisuuden $< 1,5$ x ULN, kokonaisbilirubiinipitoisuuden < 1 x ULN, ASAT- ja ALAT-arvojen $< 1,5$ x ULN.

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

Hoitoryhmien demografiset ominaisuudet, kuten ikä, etninen tausta ja ECOG-suorituskyky (0–2) olivat samankaltaiset. Kabatsitakselieryhmässä keski-ikä oli 68 vuotta, vaihteluväli (46–92) ja jakauma etnisiin ryhmiin oli 83,9 % valkoihaisia, 6,9 % aasialaisia/itämaalaisia, 5,3 % mustaihaisia ja 4 % muita.

Syklien lukumäärän mediaani oli kabatsitakselieryhmässä 6 ja mitoksantronieryhmässä 4. Tutkimuksessa sen loppuun asti (10 sykliä) mukana olleita potilaita oli kabatsitakselieryhmässä 29,4 % ja vertailuryhmässä 13,5 %.

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

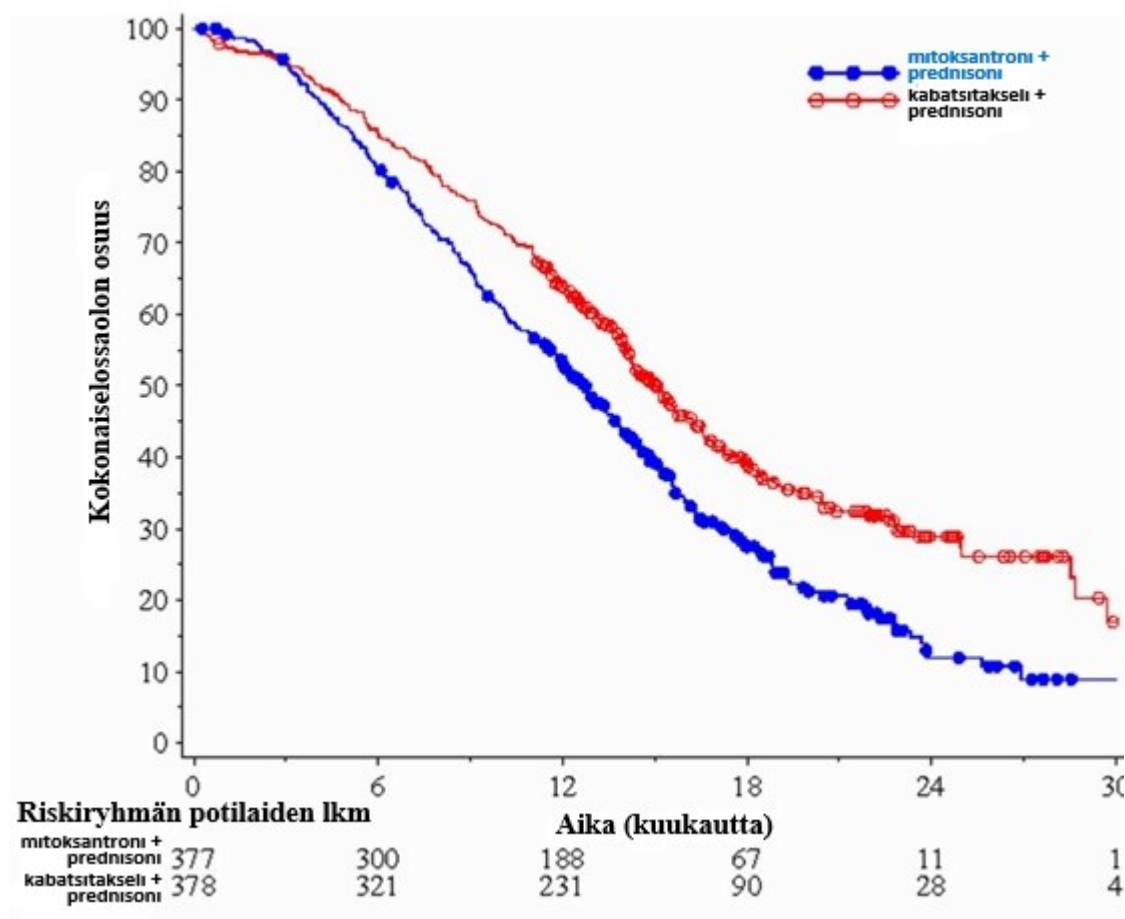
59 potilaan osajoukko sai ennen hoitoa kumulatiivisen dosetakseliannoksen < 225 mg/m² (29 potilasta kabatsitakselieryhmässä ja 30 potilasta mitoksantronieryhmässä). Kokonaiselossaoloajassa ei tässä potilasryhmässä ollut merkittävää eroa (riskitiheysuhde [95 %:n luottamusväli] 0,96 [0,49–1,86]).

Taulukko 3. Kabatsitakselin teho EFC6193-tutkimuksessa metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa

	kabatsitakseli + prednisoni n = 378	mitoksantroni + prednisoni n = 377
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolleiden potilaiden osuus (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Riskitiheysuhde (HR) ¹ (95 %:n luottamusväli)		0,70 (0,59–0,83)
p-arvo		< 0,0001

¹Riskitiheysuhde (Hazard Ratio) arvioitu Coxin mallin mukaan; riskitiheysuhde alle 1 suosii kabatsitakselia

Kuva 1. Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meierin käyrät (EFC6193)



Kabatsitakseliryhmässä taudin etenemättömyysaika (PFS) piteni verrattuna mitoksantroniryhmään 2,8 (2,4–3,0) kuukautta vs. 1,4 (1,4–1,7), riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) 0,74 (0,64–0,86), $p < 0,0001$.

Myös kasvaimessa todettu vaste 14,4 % (95 %:n luottamusväli: 9,6–19,3) oli merkittävästi suurempi kabatsitakseliryhmän potilailla kuin mitoksantroniryhmän potilaiden 4,4 % (95 %:n luottamusväli: 1,6–7,2), $p = 0,0005$.

PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat olivat kabatsitakseliryhmässä positiivisia. Mediaaniaika PSA-arvon suurenemiseen oli kabatsitakseliryhmän potilailla 6,4 kuukautta (95 %:n

luottamusväli: 5,1–7,3) verrattuna mitoksantroniryhmän potilaiden 3,1 kuukauteen (95 %:n luottamusväli: 2,2–4,4), riskitiheysuhde 0,75 kuukauteen (95 %:n luottamusväli 0,63–0,90), $p = 0,0010$. PSA-vaste todettiin 39,2 %:lla kabatsitakseliiryhmän potilaista (95 %:n luottamusväli: 33,9–44,5) vs. 17,8 %:lla mitoksantroniryhmän potilaista (95 %:n luottamusväli: 13,7–22,0), $p = 0,0002$.

Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa kivun voimistumisessa ja kipuvasteessa.

Vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittäneessä kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, faasin III monikeskustutkimuksessa (EFC11785-tutkimus) 1200 potilasta, joilla oli metastaatinen kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakselia joko annoksena 25 mg/m² (n = 602) tai 20 mg/m² (n = 598). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS). Tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa, joka oli kabatsitakseliannoksen 20 mg/m² vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittaminen annokseen 25 mg/m² nähden (ks. taulukko 4). Tilastollisesti merkitsevästi suurempi prosenttiosuus ($p < 0,001$) potilaista sai PSA-vasteen annoksia 25 mg/m² saaneessa ryhmässä (42,9 %) verrattuna annoksia 20 mg/m² saaneeseen ryhmään (29,5 %). Potilailla, jotka saivat annoksia 20 mg/m², havaittiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi PSA-arvon etenemisen riski verrattuna annoksia 25 mg/m² saaneisiin (riskitiheysuhde 1,195; 95 %:n luottamusväli: 1,025–1,393). Toissijaisissa päätetapahtumissa (taudin etenemättömyysaika [PFS], kasvaimen ja kivun hoitovaste, kasvaimen kasvun ja kivun eteneminen sekä neljä FACT-P-kyselylomakkeen kohtaa) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Taulukko 4. Kokonaiselossaoloaika EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakselia 25 mg/m² saaneessa ryhmässä verrattuna kabatsitakselia 20 mg/m² saaneeseen ryhmään (intent-to-treat-analyysi) – tehon ensisijainen päätetapahtuma

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

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

PRED = Prednisoni/Prednisoloni LCI = luottamusvälin alaraja, UCI = luottamusvälin yläraja

^a Riskitiheysuhde arvioitiin käyttämällä Coxin suhteellista riskiregressiomallia. Riskitiheysuhde < 1 osoittaa pienempää riskiä kabatsitakseliannoksella 20 mg/m² verrattuna annokseen 25 mg/m².

EFC11785-tutkimuksessa havaittu kabatsitakseliannoksen 25 mg/m² turvallisuusprofiili oli laadullisesti ja määrällisesti samanlainen kuin EFC6193-tutkimuksessa. EFC11785-tutkimus osoitti, että kabatsitakseliannoksen 20 mg/m² turvallisuusprofiili oli parempi.

Taulukko 5. Yhteenveto EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakselia 25 mg/m² saaneen ryhmän turvallisuustiedoista verrattuna kabatsitakselia 20 mg/m² saaneeseen ryhmään.

	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 pienennettiin n (%)	20 mg:sta/m ² 15 mg:aan/m ² : 58 (10,0 %) 15 mg:sta/m ² 12 mg:aan/m ² : 9 (1,6 %)	25 mg:sta/m ² 20 mg:aan/m ² : 128 (21,5 %) 20 mg:sta/m ² 15 mg:aan/m ² : 19 (3,2 %) 15 mg:sta/m ² 12 mg:aan/m ² : 1 (0,2 %)
Haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet^a (%)		
Ripuli	30,7	39,8
Pahoinvointi	24,5	32,1
Väsymys	24,7	27,1
Verivirtsaisuus	14,1	20,8
Voimattomuus	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 poikkeavuudet^c (%)		
Gradus ≥ 3 neutropenia	41,8	73,3
Gradus ≥ 3 anemia	9,9	13,7
Gradus ≥ 3 trombosytopenia	2,6	4,2

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

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

^b Gradus ≥ 3 haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on suurempi kuin 5 %

^c Perustuu laboratorioarvoihin

Pediatriset potilaat

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

Kabatsitakselia arvioitiin avoimessa, faasin 1/2 monikeskustutkimuksessa yhteensä 39 pediatrisella potilaalla (tutkimuksen faasin 1 osassa ikä 4–18 vuotta ja tutkimuksen faasin 2 osassa ikä 3–

16 vuotta). Faasin 2 osassa ei osoitettu kabatsitakselin tehoa pediatriksille potilaille ainoana lääkkeenä annoksena 30 mg/m² uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin keskilinjan glioman (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) eikä korkea-asteisen glioman (high grade glioma, HGG) hoitoon.

5.2 Farmakokineetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 170 potilaasta, mukaan lukien potilaista, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia (n = 69), metastaatinen rintasyöpä (n = 34) ja metastaatinen eturauhassyöpä (n = 67). Nämä potilaat saivat kabatsitakselia 10–30 mg/m² viikoittain tai 3 viikon välein.

Imeytyminen

Metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (n = 67) C_{max} oli 226 ng/ml (variaatiokerroin [CV]: 107 %) ja se saavutettiin yhden tunnin kestoisen laskimoon annoksena 25 mg/m² annetun kabatsitakseli-infusion lopussa (T_{max}). AUC:n keskiarvo oli 991 ng·h/ml (CV: 34 %). Suuria poikkeamia suhteesta annokseen ei havaittu annettaessa 10–30 mg/m² potilaille, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia (n = 126).

Jakautuminen

Jakautumistilavuus (V_{ss}) vakaassa tilassa oli 4870 l (2640 l/m² potilailla, joiden kehon pinta-alan mediaani oli 1,84 m²).

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

Biotransformaatio

Kabatsitakseli metaboloituu laajasti maksassa (> 95 %), lähinnä CYP3A-isoentsyymien välityksellä (80–90 %). Kabatsitakseli on pääasiallinen ihmisen plasmassa kiertävä yhdiste. Plasmassa todettiin seitsemän metaboliittia (mukaan lukien O-demetylaatioista 3 aktiivista metaboliittia), joista päämetaboliitti vastasi 5 %:a kanta-aineelle altistumisesta. Ihmisen virtsaan ja ulosteisiin erittyi noin 20:tä kabatsitakselin metaboliittia.

In vitro -tutkimusten perusteella riski on mahdollinen, että kliinisesti oleelliset kabatsitakselinpitoisuudet voivat estää sellaisten lääkeaineiden vaikutuksia, jotka ovat pääasiassa CYP3A:n substraatteja.

Kliininen tutkimus on kuitenkin osoittanut, että kabatsitakseli (25 mg/m² yhden tunnin kestoisena kertainfusiona) ei muuttanut CYP3A:n tunnistinsubstraatin midatsolaamin pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A:n substraattien samanaikaisella annolla terapeuttisina annoksina kabatsitakselin kanssa ei oletettavasti ole kliinistä merkitystä.

Riski lääkeaineiden vaikutuksen estymisestä ei koske lääkevalmisteita, jotka ovat muiden CYP-entsyymien (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6) substraatteja eikä myöskään ole riskiä, että kabatsitakseli indusoi lääkevalmisteita, jotka ovat CYP1A:n, CYP2C9:n ja CYP3A:n substraatteja. Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* varfariinin pääasiallista CYP2C9-välitteistä biotransformaatioreittiä 7-hydroksivarfariiniksi. Siten kabatsitakselilla ei oletettavasti ole farmakokineettistä yhteisvaikutusta varfariinin kanssa *in vivo*.

Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* monilääkeresistentejä proteiineja (Multidrug-Resistant Proteins [MRP]): MRP1 ja MRP2 tai orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja (Organic Cation Transporter [OCT1]). Kabatsitakseli esti P-glykoproteiinin (Pgp) (digoksiini, vinblastiini), rintasyövän resistenssiproteiinin (Breast-Cancer-Resistant-Proteins [BCRP]) (metotreksaatti) ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidien (Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3 [CCK8]) kuljetuksen vähintään 15-kertaisilla pitoisuuksilla kliinisessä käytössä todettuihin pitoisuuksiin verrattuna, kun taas OATP1B1:n (estradioli-17β-glukuronidi) kuljetuksen se esti pitoisuuksina, jotka olivat vain 5-kertaisia kliinisessä käytössä todettuihin pitoisuuksiin verrattuna. Siksi yhteisvaikutuksen riski MRP:n, OCT1:n, Pgp:n, BCRP:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa on epätodennäköinen *in vivo* annosta 25 mg/m² käytettäessä.

Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n kuljettajaproteiinien kanssa on mahdollinen, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Yhden tunnin kestoisena potilaille laskimoon annetun 25 mg/m² [¹⁴C]-kabatsitakseli-infuusion jälkeen noin 80 % annetusta annoksesta eliminoitui 2 viikon kuluessa. Kabatsitakseli erittyy pääasiassa ulosteisiin useina metaboliitteina (76 % annoksesta), kun taas munuaisten kautta erittyvä kabatsitakseli ja sen metaboliitit vastaavat alle 4 %:a annoksesta (2,3 % muuttumattomana lääkeaineena virtsassa).

Kabatsitakselin puhdistuma plasmasta oli suuri 48,5 l/h (26,4 l/h/m² potilaalla, jonka kehon pinta-alan mediaani on 1,84 m²), ja sen terminaalinen puoliintumisaika oli pitkä, 95 tuntia.

Erityisryhmät

Läkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Kabatsitakseli eliminoituu pääasiassa maksametabolian kautta.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 43 maksan vajaatoimintaa sairastavaa syöpäpotilasta, lievän (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1 – ≤ 1,5 x normaaliarvon ylärajan (ULN) tai ASAT > 1,5 x ULN) tai keskivaikean (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,5 – ≤ 3,0 x ULN) maksan vajaatoiminnan ei todettu vaikuttavan kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurin siedetty kabatsitakseliannos oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 20 mg/m² ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 mg/m².

Kolmella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 3 x ULN) sairastavalla potilaalla puhdistuman havaittiin pienentyneen 39 % verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin, mikä viittaa siihen, että vaikeaa maksan vajaatoimintaa vaikuttaa jonkin verran kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurinta siedettyä kabatsitakseliannosta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei varmistettu. Kabatsitakseliannosta on turvallisuus- ja siedettävyydetietojen perusteella pienennettävä, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4). Kabatsitakseli on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 170 potilaasta, joista 14 sairasti keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min). Analyysi osoitti, että lievä ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Tämä varmistettiin erillisessä vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli kiinteä syöpäkasvain ja normaali munuaisten toiminta (8 potilasta), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (8 potilasta) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (9 potilasta), ja jotka saivat laskimoon useita syklejä kabatsitakseliä kertainfuusioina, joiden annos oli enintään 25 mg/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu haittavaikutuksia, mutta niitä havaittiin koirilla, joille annettiin valmistetta kerta-annos, 5 päivän ajan tai viikoittain kliinisiä pitoisuuksia pienempinä altistuksina. Tällaisia kliinisen käytön kannalta mahdollisesti oleellisia haittavaikutuksia olivat maksan arteriolaarinen/periarteriolaarinen nekroosi, sappitiehyiden hyperplasia ja/tai maksasolunekroosi (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu haittavaikutuksia, mutta niitä havaittiin rotilla toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa kliinisiä pitoisuuksia pienempinä altistuksina. Tällaisia kliinisen käytön kannalta mahdollisesti oleellisia haittavaikutuksia olivat silmien häiriöt, joille tyypillistä oli subkapsulaaristen mykiön syiden turpoaminen/rappeuma. Nämä vaikutukset korjaantuivat osittain 8 viikon kuluessa.

Kabatsitakselilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kabatsitakseli ei indusoinut mutaatioita bakteerien käänteismutaatiotestissä (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen *in vitro* -kokeessa ihmisen lymfosyyteissä (se ei indusoinut rakenteellisia kromosomipoikkeamia, mutta lisäsi polyploidisten solujen määrää) ja se indusoi mikrotumien määrän lisääntymistä rottien *in vivo* -kokeessa. Nämä genotoksisuuslöydökset ovat kuitenkin ominaisia yhdisteen farmakologiselle aktiivisuudelle (tubuliinin depolymerisaation estäminen) ja niitä on havaittu lääkevalmisteilla, joilla on samanlainen farmakologinen aktiivisuus.

Kabatsitakseli ei vaikuttanut hoitoa saaneiden urosrottien parittelusuoritukseen tai hedelmällisyyteen. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista tutkimuksista havaittiin kuitenkin rakkularauhasen rappeumaa ja siementiehyiden atrofiaa rotilla ja kivesten rappeumaa (minimaalinen epiteelisolujen nekroosi lisäkiveksessä) koirilla. Eläinten altistukset olivat vastaavia tai niitä pienempiä kuin ihmisten kliinisesti oleellisista kabatsitakseliannoksista saatavat altistukset.

Naarasrottien laskimoon kerran päivässä tiineyspäivien 6–17 ajan annettu kabatsitakseli oli toksista alkioille/sikiöille. Tällä oli yhteys emoille aiheutuvaan toksisuuteen ja se johti sikiöiden kuolemiin ja sikiöiden keskimääräisen painon laskuun, joka liittyi viivästyneeseen luuston luutumiseen. Eläinten altistukset olivat pienempiä kuin ihmisten kliinisesti oleellisista kabatsitakseliannoksista saatavat altistukset. Kabatsitakseli läpäisi rottien istukkaesteen.

Kabatsitakseli ja sen metaboliitit erittyvät rottien maitoon 1,5 % pitoisuudeksi asti annetusta annoksesta 24 tunnin aikana.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointia koskevien tutkimusten tulokset osoittivat, että kabatsitakselin käyttö ei aiheuta merkittävää riskiä vesistöille (ks. kohta 6.6 käyttämättömän valmisteen hävittäminen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Vedetön etanoli
Sitruunahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

PVC-infuusionestepusseja tai polyuretaani-infuusiolaitteita ei pidä käyttää infuusioliuoksen valmistamisessa tai sen annossa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

18 kuukautta

Injektionpullon avaamisen jälkeen

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyudeksi on osoitettu 4 viikkoa 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Infuusiopussiin tai -pulloon lisäämisen jälkeen

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyudeksi PVC:tä sisältämättömässä infuusiopussissa tai -pullossa on osoitettu 14 päivää 2–8 °C:ssa ja 48 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas lasinen (tyypin I) injektionpullo, jossa halobutyylikumitulppa, alumiinisinetti ja irti napsautettava muovikorkki ja joka sisältää 3 ml konsentraattia. Saatavana pakkauskoot yksi ja kymmenen injektionpulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kabatsitakselin saa valmistella ja sen antaa vain sytostaattien käsittelyyn koulutuksen saanut henkilökunta. Raskaana olevien työntekijöiden ei pidä käsitellä valmistetta. Kabatsitakseliuoksen käsittelyssä ja valmistelussa pitää kaikkien antineoplastisten lääkeaineiden tavoin olla varovainen ja siinä on otettava huomioon käytettävät välineet, henkilösuojaimet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat. Jos kabatsitakselia pääsee kosketuksiin ihon kanssa minkä tahansa valmisteluvaiheen aikana, pese kohta välittömästi huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee limakalvoille, pese kohta välittömästi huolellisesti vedellä.

Käyttövalmiin infuusioliuoksen anto

ÄLÄ käytä kaksi injektionpulloa (konsentraatti ja liuotin) käsittäviä muita kabatsitakselivalmisteita yhdessä yhden 3 ml:n injektionpullon (60 mg/3 ml) käsittävän Cabazitaxel Glenmark 20 mg/ml infuusiokonsentraatin, liuosta varten, kanssa.

Cabazitaxel Glenmark 20 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa etukäteen liuottimella, sillä se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Vaihe 1

Jos injektionpulloja säilytetään jääkaapissa, anna tarvittavan määrän kabatsitakseli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältävien injektionpullojen lämmitä 5 minuutin ajan ennen käyttöä 20–25 °C:ssa.

Potilaan annosta varten voidaan tarvita useampi kuin yksi Cabazitaxel Glenmark 20 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältävä injektionpullo. Vedä aseptisesti tarvittava määrä kabatsitakseli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, kalibroituun ruiskuun, johon on kiinnitetty 21G:n neula. Älä käytä injektionpullon koko sisältöä tarkistamatta tilavuutta, sillä ylitäyttömäärä voi olla oleellinen.

Yksi ml lääkevalmistetta sisältää 20 mg kabatsitakselia.

Vaihe 2

Injisoi tarvittava määrä kabatsitakseli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, steriiliin PVC:tä sisältämättömään infuusiopussiin tai -infuusiopulloon, joka sisältää joko 5 % (50 mg/ml) glukoosiliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta. Infuusioliuoksen pitoisuuden pitää olla 0,10–0,26 mg/ml.

Vaihe 3

Irrota ruisku, ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältöä keiuvalla liikkeellä manuaalisesti.

Vaihe 4

Tuloksena saatava infuusioliuos pitää muiden parenteraalisten valmisteiden tavoin tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Koska infuusioliuos on ylikyllästynyt, se saattaa ajan mittaan kiteytyä. Tällöin liuosta ei saa käyttää, vaan se pitää hävittää.

Infuusioliuos pitää käyttää heti. Tietyissä tapauksissa käytönaikainen säilytysaika voi olla pidempi, kohdassa 6.3 mainittujen olosuhteiden mukaisesti.

Annon aikana suositellaan käyttämään letkunsisäistä suodatinta, jonka nimellinen huokoskoko on 0,22 mikrometriä (viitataan myös 0,2 mikrometrinä).

Älä käytä kabatsitakselin valmisteluun ja antoon PVC-infuusionestepussia tai -pulloa äläkä polyuretaanista valmistettuja infuusiovälineitä.

Kabatsitakselia ei saa sekoittaa muihin kuin mainittuihin lääkevalmisteisiin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

39455

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä :

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel Glenmark 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml av koncentratet innehåller 20 mg kabazitaxel.

En 3 ml injektionsflaska innehåller 60 mg kabazitaxel.

Hjälpämne(n) med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar, gul till brungul oljig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cabazitaxel Glenmark 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 administreringssätt

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

Premedicinering

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

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

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

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

Dosering

Den rekommenderade dosen av kabazitaxel är 25 mg/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 dosändringar 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 ≥ 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/m^2 kan ytterligare dosreduktion till 15 mg/m^2 eller avslutande av behandling övervägas. Det finns begränsad mängd data avseende patienter som fått lägre dos än 20 mg/m^2 .

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Kabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av kabazitaxel ska minskas till 20 mg/m^2 hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion [totalt bilirubin >1 till $\leq 1,5$ 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 (totalt bilirubin $>1,5$ till $\leq 3,0$ gånger ULN), är den högsta tolererbara dosen (MTD) 15 mg/m^2 . Om behandling planeras för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska dosen av kabazitaxel inte överskrida 15 mg/m^2 . Det finns dock endast begränsade effektdata för denna dos.

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

Nedsatt njurfunktion

Kabazitaxel utsöndras minimalt via njurarna. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med njurfunktionsnedsättning som inte kräver dialys. Patienter med mycket avancerad njursvikt (kreatininclearance $\text{CL}_{\text{CR}} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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 kabazitaxel för en pediatrik population.

Säkerhet och effekt av kabazitaxel 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 avsnitt 6.6.

Infusionsbehållare av PVC och infusionsset av polyuretan ska inte användas.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot kabazitaxel, mot andra taxaner eller mot polysorbat 80 eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Neutrofilantal lägre än 1500/mm³.
- Gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >3 x ULN).
- Samtidig vaccination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

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

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

Benmärgssuppression

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

Risk för neutropeni

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

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

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

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

Gastrointestinal påverkan

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

Risk för illamående, kräkning, diarré och uttorkning

Om patienter får diarré efter administrering av kabazitaxel kan de behandlas med vanliga läkemedel mot diarré. Åtgärder ska vidtas för att rehydrera patienten. Diarré kan förekomma mer frekvent hos

patienter som fått buk- och bäckenbestrålning innan. Uttorkning är mer vanligt hos patienter från 65 år och uppåt. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att rehydrera patienterna samt övervaka och korrigera serumelektrolytnivåerna, främst kalium. Framflyttande av behandling eller dosreduktion kan vara nödvändigt vid diarré grad ≥ 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, trombocytaggregationshämmande 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 rådas att informera sin läkare innan den fortsatta behandlingen om symtom på neuropati såsom smärta, brännande känsla, stickningar, domningar eller svaghet utvecklas. Läkaren ska utvärdera möjlig försämring av neuropatin innan varje behandling. Avvakta med behandlingen tills symptomen förbättrats. Dosen av kabazitaxel bör sänkas från 25 mg/m² till 20 mg/m² 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 g/dl och nödvändiga åtgärder bör vidtas om kliniskt behov finns.

Risk för njursvikt

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

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

Andningspåverkan

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

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

Risk för hjärtarytmier

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

Äldre

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

Interaktioner

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

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller upp till 1185 mg (1,5 ml) alkohol (etanol) per injektionsflaska motsvarande 50 % w/v. Mängden i varje injektionsflaska av detta läkemedel motsvarar 30 ml öl eller 12 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska tas i beaktande vid behandling av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

CYP3A-hämmare

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

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

CYP3A-inducerare

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

Därför ska samtidig användning av potenta CYP3A-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, 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 immunosupprimerade genom kemoterapi, kan resultera i fatala infektioner. Vaccination med levande försvagade vacciner ska undvikas hos patienter som får kabazitaxel. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan ges men svaret på en sådan vaccinering kan vara försvagat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Kabazitaxel rekommenderas inte under graviditet och 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 ammande barnet kan inte uteslutas. Kabazitaxel bör inte användas under amning.

Fertilitet

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kabazitaxel kan påverka körförmågan och användning av maskiner eftersom det kan orsaka trötthet och yrsel. Patienter ska rådask till att inte framföra fordon eller använda maskiner om de känner av dessa biverkningar under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten vid användning av kabazitaxel tillsammans med prednison eller prednisolon har utvärderats 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 medeltal 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 ($\geq 5\%$) grad ≥ 3 biverkningarna i kabazitaxel-gruppen var neutropeni (81,7%), leukopeni (68,2%), anemi (10,5%), febril neutropeni (7,5%) och diarré (6,2%).

68 patienter som fick kabazitaxel avslutade sin behandling på grund av biverkningar (18,3%). 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 allvarlighetsgrad.

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

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

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

Organklass	Biverkningar	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)
	Övre 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)
	Trombocytopeni ^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	Ångest		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)
	Hypoestesi		5 (1,3)	0
Ögon	Ischias		4 (1,1)	1 (0,3)
	Konjunktivit		5 (1,3)	0
Öron och balansorgan	Ökat tårflöde		5 (1,3)	0
	Tinnitus		5 (1,3)	0
Hjärtat*	Vertigo		5 (1,3)	0
	Förmaksflimmer		4 (1,1)	2 (0,5)
Blodkärl	Takykardi		6 (1,6)	0
	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)
	Rodnad		5 (1,3)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vallningar		4 (1,1)	0
	Andnöd	44 (11,9)		5 (1,3)
	Hosta	40 (10,8)		0
	Smärta i munhåla och svalg		13 (3,5)	0

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)		Grad>3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	
	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
	Övre magsmärtor		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)
	Muskuloskeletal 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
	Ureteral obstruktion		7 (1,9)	5 (1,3)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bäckensmärta		7 (1,9)	1 (0,3)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	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)
	Slemhinne- inflammation		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

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)		Grad>3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	
	Ökade nivåer aspartatamino-transferas		4 (1,1)	0
	Transaminasstegring		4 (1,1)	0

^a baserat på laboratorievärden

* se avsnitt nedan för mer information

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni och associerade kliniska händelser

Incidensen av grad ≥ 3 neutropeni baserad på laboratoriedata var 81,7%. Incidensen av 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 allvarlighetsgraden 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 ≥ 3 hjärtarytmier. Incidensen för takykardi vid kabazitaxelbehandling var 1,6% men ingen var grad ≥ 3 . Incidensen för förmaksflimmer var 1,1% i kabazitaxelgruppen. Händelser med hjärtsvikt var mer vanligt 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 ≥ 3 anemi samt ökade nivåer ASAT, ALAT och bilirubin baserat på laboratorieavvikelser var 10,5%, 0,7%, 0,9% respektive 0,6% vardera.

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 fatal, har rapporterats med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) (se avsnitt 4.4).

Påverkan på njurar och urinvägar

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

Pediatrik 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 ≥ 3 biverkningar var högre hos patienter ≥ 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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Total överlevnad (overall survival, OS), var den primära endpointen för effekt i studien. Sekundära endpoints inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) [definierad som tid från randomisering till tumörprogression, progression av Prostata Specifikt Antigen (PSA) och tilltagande smärta eller död oavsett anledning, beroende på vad som inträffar först], tumorsvarsfrekvens (tumour response rate) baserat på "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" (RECIST), PSA-progression (definierad som $\geq 25\%$ ökning eller $>50\%$ av vardera PSA non-responders eller responders), PSA-svar (minskning av PSA-nivåer i serum med åtminstone 50%), smärtprogression [utredd genom användandet av PPI-skalan (Present Pain Intensity), från McGill-Melzack frågeformulär och Analgesic Score (AS)] och smärtsvar (definierat som en 2 poängs större reduktion från median baslinjen i PPI-skalan med ingen samtidig ökning i AS eller reduktion på $\geq 50\%$ av användning av analgetika från baselinemedelvärde men 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 $>1500/\text{mm}^3$, blodplättar $>100\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobin $>10\text{g/dl}$, kreatinin $<1,5 \times \text{ULN}$, totalbilirubin $<1 \times \text{ULN}$ samt ASAT och ALAT $<1,5 \times \text{ULN}$.

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

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

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

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

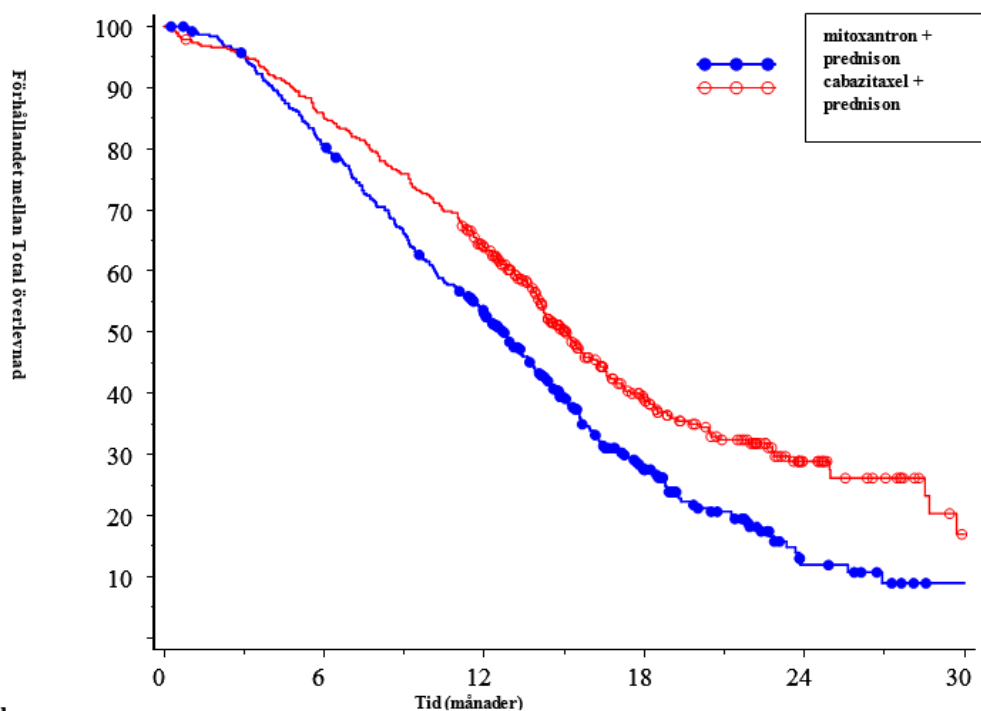
En subgrupp med 59 patienter fick en kumulativ dos av docetaxel på $<225 \text{ mg/m}^2$ innan (29 patienter i kabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)).

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

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

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

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



Antalet i riskzonen	0	6	12	18	24	30
mitoxantron + prednison	377	300	188	67	11	1
cabazitaxel + prednison	378	321	231	90	28	4

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% KI) 0,74 (0,64-0,86), p < 0,0001.

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

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

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

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

Studien uppnådde sitt primära mål att visa på likvärdighet (non-inferiority) med kabazitaxel 20 mg/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% KI: 1,025-1,393). Det var ingen statistisk skillnad avseende de andra sekundära endpoints (progressionsfri överlevnad (PFS), tumör och smärtrespons, tumör och smärtprogression och fyra underkategorier av FACT-P).

Tabell 4 - Total överlevnad i studie EFC11785, kabazitaxel 25 mg/m² armen jämfört med kabazitaxel 20 mg/m² armen (Intent-to-treat analys) – Effekt är primärt effektmått

	CBZ20+PRED n = 598	CBZ25+PRED n = 602
Total överlevnad		
Antal dödsfall, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Median överlevnad (95 % KI) [månader]	13,4 (12,19 to 14,88)	14,5 (13,47 to 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
KI=konfidensintervall, LCI=nedre gräns i konfidensintervallet, UCI= övre gräns i konfidensintervallet

^a Hazard 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
Kräkningar	14,5	18,2
Förstoppning	17,6	18,0
Ryggsmärta	11,0	13,9
Klinisk neutropeni	3,1	10,9
Urinvägsinfektion	6,9	10,8
Perifer sensorisk neuropati	6,6	10,6
Dysgeusi	7,1	10,6

	CBZ20+PRED n = 580	CBZ25+PRED n = 595
Grad \geq 3 biverkningar^b [%]		
Klinical neutropeni	2,4	9,6
Febril neutropeni	2,1	9,2
Haematologiska avvikelser^c [%]		
Grad \geq 3 neutropeni	41,8	73,3
Grad \geq 3 anaemi	9,9	13,7
Grad \geq 3 trombocytopeni	2,6	4,2

CBZ20=Kabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Kabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednison/Prednisolon

^a Alla grader biverkningar med en incidens högre än 10%

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

^c Baserat på laboratorievärden

Pediatrik population

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

Kabazitaxel utvärderades i en öppen multicenter fas 1/2 studie med totalt 39 pediatrika patienter (i åldrarna 4 till 18 år i fas 1 delen och mellan 3 till 16 år i fas 2 delen av studien). I fas 2 visade inte kabazitaxel någon effekt som monoterapi i dosen 30 mg/m² hos den pediatrika populationen med återkommande eller refraktärt diffusa infiltrerade pontinegliom² (DIPG) och höggradigt gliom (HGG).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En populationskinetisk analys utfördes hos 170 patienter inkluderande patienter med avancerade solida tumörer (n=69), metastatisk bröstcancer (n=34) och metastatisk prostatacancer (n=67). Dessa patienter erhöll kabazitaxel i doser mellan 10 och 30 mg/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}). Medelvärde för AUC var 991 ng.h/ml (CV: 34%).

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

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) var 4870 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 för CYP3A. Vid terapeutiska doser förväntas inte att samtidig administrering med CYP3A-substrat och kabazitaxel har någon klinisk påverkan. Det finns ingen potentiell risk för inhibering av läkemedel som är substrat för andra CYP-enzym (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 och 2D6) och ingen möjlig risk för att kabazitaxel inducerar läkemedel som är substrat av CYP1A, CYP2C9 och CYP3A. Kabazitaxel hindrade inte den huvudsakliga biotransformationsvägen av warfarin till 7-hydroxiwarfarin *in vitro*, vilken medieras via CYP2C9. Ingen farmakokinetisk interaktion mellan kabazitaxel och warfarin förväntas *in vivo*. *In vitro* hämmade kabazitaxel inte Multidrog-Resistenta Proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller Organiska Katjon transportörer (OCT1). Kabazitaxel hämmade transporten av P-glykoproteiner (P-gP) (digoxin, vinblastin), Bröstcancer-Resistenta-Proteiner (BCRP) (metotrexate) och Organiska Anjon Transport Polypeptider (OATP1B3) (CCK8) vid koncentrationer på minst 15 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Den inhiberade transporten av OATP1B1 (östradiol-17 β -glukuronid) vid koncentrationer endast 5 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Risken för interaktion med substrat med MRP, OCT1, P-gP, 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 timmes 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

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

Pediatrisk population

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

Nedsatt leverfunktion

Kabazitaxel elimineras främst genom levermetabolism.

I en studie på 43 cancerpatienter med nedsatt leverfunktion sågs ingen påverkan av lätt (totalt bilirubin >1 till \leq 1,5 gånger det övre normalvärdet ULN eller ASAT >1,5 gånger ULN) eller måttligt (totalt bilirubin >1,5 till \leq 3,0 gånger det övre normalvärdet ULN) nedsatt leverfunktion vad gäller kabazitaxels farmakokinetik. Den högsta tolererade dosen (MTD) var 20 respektive 15 mg/m².

Hos 3 patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >3 ULN), observerades en minskning 16 av clearance på 39 % jämfört med patienter med en lätt nedsatt leverfunktion, vilket tyder på en påverkan på kabazitaxels farmakokinetik på grund av gravt nedsatt leverfunktion. Den högsta tolererade dosen (MTD) hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte fastställts.

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

Nedsatt njurfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med kabazitaxel.

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

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

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

Miljöriskbedömning

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Vattenfri etanol
Citronsyra

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

18 månader

Efter öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 4 veckor vid 2°C-8°C.

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska under normala förhållanden inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C.

Efter tillsättning i infusionspåsen

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

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska under normala förhållanden inte överstiga 24 timmar vid 2°C-8°C, såvida inte utspädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart glas (typ I) med en halobutylgummipropp, förseglad med en aluminiumförslutning täckt med en flip-off-kapsyl av plast innehållande 3 ml koncentrat. Förpackningsstorlekar med en eller tio injektionsflaskor är tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Beredning av den färdiga infusionslösningen

Cabazitaxel Glenmark 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, som endast innehåller 1 injektionsflaska med 3 ml (60 mg/3 ml) får INTE kombineras med andra kabazitaxel-läkemedel som består av 2 injektionsflaskor (koncentrat och vätska).

Cabazitaxel Glenmark 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN utspädning med en spädningsvätska och är redo att tillsätts till infusionslösningen.

Steg 1

Om injektionsflaskorna förvaras i kylskåp, låt det nödvändiga antalet injektionsflaskor med kabazitaxelkoncentrat för infusionsvätska stå vid 20–25 °C i 5 minuter före användning. Mer än en injektionsflaska med kabazitaxel 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att erhålla erforderlig dos till patienten. Dra aseptiskt ut den önskade mängden kabazitaxelkoncentrat för infusionsvätska, lösning med en kalibrerad spruta försedd med en 21G-nål. Använd inte hela innehållet i injektionsflaskan utan att kontrollera volymen eftersom det kan finnas en relevant överfyllning.

En ml av läkemedlet innehåller 20 mg kabazitaxel.

Steg 2

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

Steg 3

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

Steg 4

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

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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39455

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.09.2021