

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää kabatsitaxselimonohydraattia tai vedetöntä kabatsitakselia vastaten 10 mg kabatsitakselia.

Yksi 4,5 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää kabatsitaxselimonohydraattia tai vedetöntä kabatsitakselia vastaten 45 mg kabatsitakselia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää kabatsitaxselimonohydraattia tai vedetöntä kabatsitakselia vastaten 50 mg kabatsitakselia.

Yksi 6 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää kabatsitaxselimonohydraattia tai vedetöntä kabatsitakselia vastaten 60 mg kabatsitakselia.

Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää ylitäytön. Tällä ylitäytöllä varmistetaan, että injektiopullostsa saadaan 4,5 ml, 5 ml tai 6 ml liuosta, joka sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 197,5 mg etanolia.

Yksi 4,5 ml:n injektiopullo sisältää 888,8 mg etanolia (19,75 % w/v).

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 987,5 mg etanolia (19,75 % w/v).

Yksi 6 ml:n injektiopullo sisältää 1185 mg etanolia (19,75 % w/v).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Infuusiokonsentraatti on kirkas, hieman keltainen öljymäinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cabazitaxel EVER Pharma yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastoivasta, kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, joita on aiemmin hoidettu dosetakselilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Esilääkitys

Suosittelu esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ennen jokaista Cabazitaxel EVER Pharma -infuusiota yliherkkyyriskin ja sen vaikeusasteen lieventämiseksi. Esilääkitykseksi suositellaan seuraavia laskimonsisäisiä lääkevalmisteita:

- antihistamiini (dekskloorifeniramiini 5 mg tai difenhydramiini 25 mg tai vastaava),
- kortikosteroidi (deksametasoni 8 mg tai vastaava) ja
- H2-antagonisti (ranitidiini tai vastaava) (ks. kohta 4.4).

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

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

Annostus

Suosittelu Cabazitaxel EVER Pharma -annos on 25 mg/m² 1 tunnin infuusiona laskimoon joka 3. viikko yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin annoksella 10 mg suun kautta päivittäin hoidon ajan.

Annosmuutokset

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

Taulukko 1 – Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten takia kabatsitakselihoitoa saaville potilaille

Haittavaikutukset	Annosmuutokset
Pitkittynyt gradus ≥ 3 neutropenia (yli 1 viikon) asianmukaisesta hoidosta huolimatta mukaan lukien G-CSF	Hoidon keskeytys, kunnes neutrofiiliarvo on > 1500 solua/mm ³ , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m ² :stä 20 mg/m ² :een
Kuumeinen neutropenia tai neutropeninen infektio	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee tai korjautuu ja kunnes neutrofiiliarvo on > 1500 solua/mm ³ , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m ² :stä 20 mg/m ² :een
Gradus ≥ 3 ripuli tai jatkuva ripuli huolimatta oikeasta hoidosta, kuten nesteytyksestä ja elektrolyyttitiputuksesta	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee tai ripuli loppuu, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m ² :stä 20 mg/m ² :een
Gradus ≥ 2 perifeerinen neuropatia	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m ² :stä 20 mg/m ² :een

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

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

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

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu elimistöstä munuaisten kautta vain vähän. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, joka ei edellytä hemodialyysihoitoa. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (CLCR < 15 ml/min/1,73 m²), pitäisi hoitaa varoen potilaan kunnon ja vähäisen saatavilla olevan tiedon mukaan ja seurata tarkasti hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Cabazitaxel EVER Pharma -valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon. Cabazitaxel EVER Pharma -valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Tuotteen valmistus- ja annostusohjeet, ks. kohta 6.6.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaitteita.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys kabatsitakselille, muille taksaaneille tai polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Neutrofiiliarvo on alle 1500/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 pitäisi antaa esilääkitys ennen kabatsitakseli-infuusion antamista (ks. kohta 4.2).

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

Luuydinlama

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

Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitakselilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF:ää ASCOn (American Society of Clinical Oncology) ohjeiden ja/tai paikallisen hoitokäytännön mukaan neutropeniariskin pienentämiseksi tai neutropeenisten komplikaatioiden hoitamiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeninen infektio). Primaarista estolääkitystä G-CSF:llä pitäisi harkita potilaille, joilla on korkea kliininen riskiprofiili (yli 65-vuotias, huono yleiskunto, aikaisempia kuumeisen neutropenian jaksoja, laajoja aikaisempia sädehoitajaksoja, huono ravitsemustila tai muu vaikea yleissairaus) altistaen heidät suurentuneelle komplikaatoriskille pitkittyneen neutropenian johdosta. G-CSF:n käytön on osoitettu pienentävän neutropenian esiintymistä ja lieventävän sen vaikeusastetta.

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

Jatka hoitoa vasta kun neutrofiiliarvo on tasolla $\geq 1500/\text{mm}^3$ (ks. kohta 4.3).

Ruoansulatuselimistö

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

Pahoinvoinnin, oksennuksen, ripulin ja nestehukan riski

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

Vakavien ruoansulatuselimistön reaktioiden riski

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

Perifeerinen neuropatia

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

Anemia

Anemiaa on havaittu kabatsitakselia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Hemoglobiini ja hematokriitti on tarkistettava ennen kabatsitakselihoitoa ja jos potilaalla on anemian tai verenhukan oireita.

Varovaisuutta suositellaan, jos potilaan hemoglobiini < 10 g/dl ja on ryhdyttävä asianmukaisiin, kliinisen vasteen mukaisiin toimiin.

Munuaisten vajaatoiminnan riski

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

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Jos kehittyy uusia keuhko-oireita tai olemassa olevat pahenevat, potilaita on seurattava tarkkaan, tutkittava nopeasti ja hoidettava asianmukaisesti. Kabatsitakselihoito suositellaan keskeytettäväksi, kunnes diagnoosi on selvillä. Aikainen tukihoito voi auttaa parantamaan potilaan tilaa. Kabatsitakselihoiton uudelleen aloittamisen hyödyt on arvioitava huolellisesti.

Sydämen rytmihäiriöiden riski

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

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäät henkilöt (≥ 65 -vuotiaat) saavat yleensä enemmän tiettyjä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

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

Yhteisvaikutukset

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

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 197,5 mg etanolia per ml.

4,5 ml injektiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 888,8 mg alkoholia (etanolia) per injektiopullo. Alkoholimäärä 4,5 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 22,5 ml:aa olutta tai 9,4 ml:aa viiniä.

5 ml injektiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 987,5 mg alkoholia (etanolia) per injektiopullo. Alkoholimäärä 5 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 25 ml:aa olutta tai 10,4 ml:aa viiniä.

6 ml injektiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 1185 mg alkoholia (etanolia) per injektiopullo. Alkoholimäärä 6 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 30 ml:aa olutta tai 12,5 ml:aa viiniä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

CYP3A:n estäjät

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

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

CYP3A-entsyymi-induktorit

Rifampisiinin, voimakkaan CYP3A-entsyymi-induktorin, toistetut annokset (600 mg kerran vuorokaudessa) suurensivat kabatsitakselin puhdistumaa 21 %, josta seurasi AUC-arvon pieneminen 17 %:lla.

Tästä syystä yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A-induktorien kanssa (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampiini, rifabutiini, rifapentiini, fenobarbitaali) pitäisi välttää, sillä kabatsitakselin pitoisuus plasmassa voi pienentyä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lisäksi potilaiden pitäisi välttää mäkikuisman käyttöä.

OATP1B1

In vitro kabatsitakselin on myös osoitettu estävän orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidejä (Organic Anion Transport Polypeptides) OATP1B1. Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n substraattien (esim. statiinit, valsartaani, repaglinidi) kanssa on mahdollista, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen. OATP1B1:n substraattien annostelu on suositeltavaa 12 tuntia ennen infuusiota ja vähintään 3 tuntia infuusion päättymisen jälkeen.

Rokotukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Kabatsitakselia ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka ovat hedelmällisessä iässä, ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kabatsitakselin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois.

Kabatsitakselia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Kabatsitakselin turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin 371 potilaalla, joilla oli levinnyt, kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja joita hoidettiin kabatsitakseliannoksella 25 mg/m² kerran viikossa, kolmen viikon välein satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa faasin III tutkimuksessa. Potilaille annettiin keskimäärin 6 sykliä kabatsitakselia.

Yleisimmin (≥ 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 (≥ 5 %) esiintyvät gradus ≥ 3-luokan 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 kabatsitakselihoitoon keskeyttämiseen, oli neutropenia.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukossa

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Jokaisen yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset on listattu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten voimakkuus on luokiteltu CTCAE 4.0-luokituksen mukaan (gradus ≥ 3 = G ≥ 3). Yleisydessä on otettu huomioon kaikki haitat niiden voimakkuudesta riippumatta ja ne on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradusluokkia 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)
	Virtsatietulehdus		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influenssa		11 (3)	0
	Virtsarakontulehdus		10 (2,7)	1 (0,3)
	Ylempien hengitysteiden 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)
	Kuivuminen		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglykemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokalemia		4 (1,1)	2 (0,5)
Psyykkiset häiriöt	Ahdistus		11 (3)	0
	Sekava olo		5 (1,3)	0
Hermosto	Makuhäiriöt	41 (11,1)		
	Perifeerinen neuropatia		30 (8,1)	2 (0,5)
	Perifeerinen sensorinen neuropatia		20 (5,4)	1 (0,3)
	Heitehuimaus		30 (8,1)	0
	Päänsärky		28 (7,5)	0
	Tuntoharhat		17 (4,6)	0
	Letargia		5 (1,3)	1 (0,3)
	Heikentynyt tunto		5 (1,3)	0
	Iskias		4 (1,1)	1 (0,3)
Silmät	Sidekalvotulehdus		5 (1,3)	0
	Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen		5 (1,3)	0
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Huimaus		5 (1,3)	0
Sydän*	Eteisvärinä		4 (1,1)	2 (0,5)
	Takykardia		6 (1,6)	0
	Hypotensio		20 (5,4)	2 (0,5)
	Syvä laskimotromboosi		8 (2,2)	7 (1,9)

Verisuonisto	Hypertensio		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ortostaattinen hypotensio		5 (1,3)	1 (0,3)
	Kuumat aallot		5 (1,3)	0
	Punastelu		4 (1,1)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	44 (11,9)		5 (1,3)
	Yskä	40 (10,8)		0
	Suunielun kipu		13 (3,5)	0
	Keuhkokuume		9 (2,4)	6 (1,6)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	173 (46,6)		23 (6,2)
	Pahoinvointi	127 (34,2)		7 (1,9)
	Oksentelu	84 (22,6)		7 (1,9)
	Ummetus	76 (20,5)		4 (1,1)
	Vatsakipu	43 (11,6)		7 (1,9)
	Ruuansulatushäiriö		25 (6,7)	0
	Ylävatsakipu		20 (5,4)	0
	Peräpukamat		14 (3,8)	0
	Refluksitauti		12 (3,2)	0
	Peräsuolen verenvuoto		8 (2,2)	2 (0,5)
	Suun kuivuminen		8 (2,2)	1 (0,3)
	Vatsan turvotus		5 (1,3)	1 (0,3)
	Iho ja ihonalainen kudος	Hiusten lähtö	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)
	Lihaskouristukset		27 (7,3)	0
	Lihaskipu		14 (3,8)	1 (0,3)
	Rinnan lihasten ja luuston kipu		11 (3)	1 (0,3)
	Kylkikipu		7 (1,9)	3 (0,8)
Munuaiset ja virtsatie	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)
	Inkontinenssi		9 (2,4)	0
	Virtsateiden obstruktio		7 (1,9)	5 (1,3)
Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		7 (1,9)	1 (0,3)
	Väsymys	136 (36,7)		18 (4,9)
	Heikkous	76 (20,5)		17 (4,6)
	Kuume	45 (12,1)		4 (1,1)
	Perifeerinen edeema		34 (9,2)	2 (0,5)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	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 aspartaattiamino-transferaasi		4 (1,1)	0
	Kohonneet transaminaasit		4 (1,1)	0

^a perustuen laboratorioarvoihin

* ks. lisäselvitys alla

Valikoituja haittavaikutuksia

Neutropenia ja siihen liittyvät kliiniset tapahtumat

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

Neutropeniisiin komplikaatioihin kuuluivat neutropeniset infektiot (0,5 %), neutropeninen sepsis (0,8 %) ja septinen shokki (1,1 %), joka johti joissain tapauksissa kuolemaan.

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

Sydämen toiminta- ja rytmihäiriöt

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

Verivirtsaisuus

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

Muut laboratorioarvojen poikkeamat

Gradus ≥ 3 anemian sekä lisääntyneen ASAT:n, ALAT:n ja bilirubiinin esiintyvyydet poikkeavien laboratorioarvojen perusteella olivat 10,6 %, 0,7 %, 0,9 % ja 0,6 %.

Ruoansulatuselimistö

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Muuaiset ja virtsatiet

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

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2.

Muut erityisryhmät

Ikääntyneet potilaat

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

Seuraavat hättävähäikutukset, joita raportoitiin $\geq 5\%$ yleisemmin potilaille, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia verrattuna nuorempiin olivat väsymys (40,4 % vs. 29,8 %), kliininen neutropenia (24,2 % vs. 17,6 %), astenia (23,8 % vs. 14,5 %), kuume (14,6 % vs. 7,6 %), heitehuimaus (10,0 % vs. 4,6 %), virtsatietulehdus (9,6 % vs. 3,1 %) ja kuivuminen (6,7 % vs. 1,5 %).

Seuraavien gradus ≥ 3 hättävähäikutusten määrä oli suurempi potilaille, jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita verrattuna nuorempiin potilaisiin; neutropenia perustuen poikkeaviin laboratorioarvoihin (86,3 % vs. 73,3 %), kliininen neutropenia (23,8 % vs. 16,8 %) ja kuumeinen neutropenia (8,3 % vs. 6,1 %) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Eturauhassyöpä EFC 11785 -tutkimuksessa 595 potilaasta, jotka saivat kabatsitakselihoitoa annoksella 25 mg/m², 420 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia. Hättävähäikutuksia, joita raportoitiin ainakin 5 % enemmän 65-vuotiaille tai vanhemmille verrattuna nuorempiin potilaisiin, olivat ripuli (42,9 % vs. 32,6 %), väsymys (30,2 % vs. 19,4 %), astenia (22,4 % vs. 13,1 %), ummetus (20,2 % vs. 12,6 %), kliininen neutropenia (12,9 % vs. 6,3 %), kuumeinen neutropenia (11,2 % vs. 4,6 %) ja hengenahdistus (9,5 % vs. 3,4 %).

Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läähkeiden hättävähäikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kabatsitakselille ei ole tunnettua vastaläähettä. Yliannostuksen odotettavissa olevat komplikaatiot ovat hättävähäikutusten paheneminen kuten luuydinsuppressio ja ruuansulatuselimistön ongelmat.

Yliannostustapauksessa potilas pitäisi pitää erikoistuneessa yksikössä ja tarkan valvonnan alaisena. Potilaille pitäisi antaa terapeutista G-CSF:ää mahdollisimman pian yliannostuksen huomaamisen jälkeen. Muuten on hoidettava oireiden mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Syöpäläähkeet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD04

Väikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Kokonaiselossaoloaika oli tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat tautivapaa elossaoloaika [PFS, progression free survival (aika tutkimukseen satunnaistamisesta taudin etenemiseen), prostataspesifisen antigeenin eli PSA-arvon nousu, kivun voimistuminen tai kuolema mistä syystä tahansa, huolimatta siitä mikä näistä tapahtui ensin], hoitovaste kasvaimen perustuen vastearvioon kiinteissä kasvaimissa (RECIST, Tumour Response Rate based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), PSA-arvon nousu (määriteltynä ≥ 25 % kasvu tai > 50 % kasvu PSA-arvossa potilailla, joilla ei ollut vastetta hoitoon vs. oli vaste hoitoon), PSA-vaste (lasku seerumin PSA-tasoissa ainakin 50 %), kivun voimistuminen [määriteltynä McGill -Melzack-kysymyslomakkeen Present Pain Intensity (PPI) – kaavakeella ja Analgesic Score (AS)-kipulääkityspisteityksellä] sekä kipuvaste (määriteltynä kahta pistettä suurempana laskuna lähtötilanteen mediaanin PPI:stä ilman samanaikaista lisäystä kipulääkityspisteityksessä (AS) tai ≥ 50 % laskuna kipulääkkeiden käytössä verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteitykseen (AS) ilman samanaikaista lisäystä kivussa).

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

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

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

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

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

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

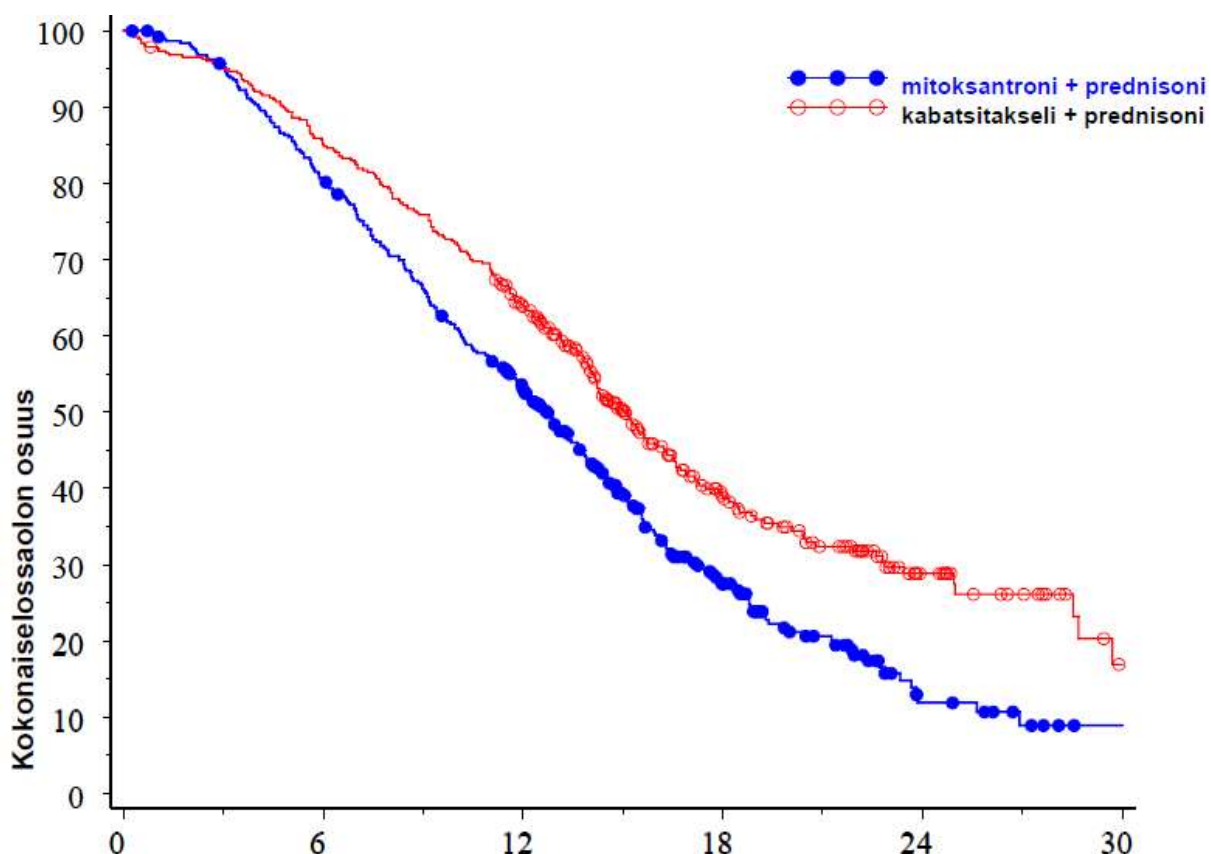
59 potilaan alaryhmä sai ennen hoitoa kumulatiivisen dosetakseliannoksen < 225 mg/m² (29 potilasta kuului kabatsitakseli-ryhmään ja 30 potilasta mitoksantroniryhmään). Kokonaiselossaoloajassa ei ollut merkittävää eroa potilasryhmien välillä (HR (95 %CI) 0,96 (0,49-1,86)).

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

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

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

Kuva 1: Kokonaiselossaoloaika (EFC6193) Kaplan Meierin mukaan



Potilasmäärä riskissä

mitoksantroni + prednisoni	377	300	188	67	11	1
kabatsitakseli + prednisoni	378	321	231	90	28	4

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

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

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

Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa kivun etenemisessä ja kipuvasteessa.

Tehon kliinisesti hyväksyttävää vertailukelpoisuutta tavoittelevassa (non-inferiority), kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, monikeskus-, faasin III tutkimuksessa (EFC11785) 1200 potilasta, joilla oli levinnyt kastroatioresistentti eturauhassyöpä, ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakselia joko annoksella 25 mg/m² (n=602) tai 20 mg/m² (n=598). Kokonaiselossaoloaika (OS) oli ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma.

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

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

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

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

CI=luottamusväli, LCI=luottamusvälin alaraja, UCI=luottamusvälin yläraja

^a Riskisuhde arvioitiin käyttämällä Coxin suhteellista riskiregressioanalyysimallia. Riskisuhde < 1 osoittaa pienempää riskiä kabatsitakseliannokselle 20 mg/m² verrattuna annokseen 25 mg/m².

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

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

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

Väsytys	24,7	27,1
Verivirtsaisuus	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Vähentynyt ruokahalu	13,1	18,5
Oksentelu	14,5	18,2
Ummetus	17,6	18,0
Selkäkipu	11,0	13,9
Kliininen neutropenia	3,1	10,9
Virtsatietulehdus	6,9	10,8
Perifeerinen sensorinen neuropatia	6,6	10,6
Makuhäiriö	7,1	10,6
Gradus \geq 3 haittavaikutukset^b (%)		
Kliininen neutropenia	2,4	9,6
Kuumeinen neutropenia	2,1	9,2
Veriarvojen poikkeamat^c (%)		
Gradus \geq 3 neutropenia	41,8	73,3
Gradus \geq 3 anaemia	9,9	13,7
Gradus \geq 3 trombositopenia	2,6	4,2

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

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

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

^c Perustuu laboratorioarvoihin

Pediatriset potilaat

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi suoritettiin 170 potilaalla mukaan lukien potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia (n = 69), levinnyt rintasyöpä (n = 34) ja levinnyt eturauhasen syöpä (n = 67). Nämä potilaat saivat kabatsitakselia 10-30 mg/m² viikoittain tai 3 viikon välein.

Imeytyminen

Levinnyttä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (n = 67) C_{max} oli 226 ng/ml (variaatiokerroin (Coefficient of Variation, CV): 107 %) ja se saavutettiin yhden tunnin laskimonsisäisen kabatsitakseli 25 mg/m² infuusion lopussa (T_{max}). AUC:n keskiarvo oli 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

Suurta hajontaa ei havaittu suhteessa annokseen annettaessa 10–30 mg/m² potilaille, joilla oli edennyttä kiinteää kasvain (n = 126).

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

In vitro – tutkimusten perusteella on olemassa riski, että kabatsitakselin kliiniset pitoisuudet voivat estää lääkeaineita, jotka ovat CYP3A:n pääasiallisia substraatteja.

Kliininen tutkimus on kuitenkin osoittanut, että kabatsitakseli (annosteltuna 25 mg/m² kerta-annoksena yhden tunnin infuusiona) ei muuttanut midatsolaamin, CYP3A-tutkimussubstraatin, pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A-substraattien terapeuttisten annosten antamisella samaan aikaan kabatsitakselin kanssa ei odoteta olevan mitään kliinistä merkitystä.

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

Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* monilääkeresistenttejä proteiineja (Multidrug-Resistant Proteins (MRP)): MRP1 ja MRP2 tai orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja (Organic Cation Transporter (OCT1)). Kabatsitakseli esti P-glykoproteiinin (PgP) (digoksiini, vinblastiini), rintasyövälle resistenttien proteiinien (Breast-Cancer-Resistant-Proteins (BCRP)) (metotreksaatti) ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidien (Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3 (CCK8)) kuljetuksen konsentraatioissa, jotka olivat ainakin 15-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina, kun taas OATP1B1:n (estradioli-17β-glukuronidi) kuljetuksen se esti konsentraatioissa, jotka olivat vain 5-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina. Siksi yhteisvaikutuksen riski MRP:n, OCT1:n, PgP:n, BCRP:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa on epätodennäköinen *in vivo* annoksella 25 mg/m². Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n kuljettajaproteiinien kanssa on mahdollista, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Yhden tunnin aikana potilaille laskimoon annetun 25 mg/m² [14C]-kabatsitakseli-infuusion jälkeen noin 80 % annetusta annoksesta poistui 2 viikon kuluessa. Kabatsitakseli erittyy pääasiassa ulosteisiin useina metaboliitteina (76 % annoksesta) munuaisten kautta poistuvan kabatsitakselin ja sen metaboliittien vastatessa alle 4 % annoksesta (2,3 % muuttumattomana lääkeaineena virtsassa).

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Cabazitaxel EVER Pharma -valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole osoitettu.

Maksan vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu pääasiassa maksan metabolian kautta.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Populaatiofarmakokineettinen analyysi 170 potilaalle, joista 14 sairasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min), osoitti, että lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Tämä vahvistettiin erillisessä vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli kiinteä kasvain ja normaali munuaisten toiminta (8 potilasta), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (8 potilasta) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (9 potilasta), ja jotka saivat useita kabatsitakselisyklejä laskinmonsisisäisinä kertainfuusioina, joissa annos oli enintään 25 mg/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Kabatsitakselilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kabatsitakseli ei indusoinut mutaatioita bakteerien mutaatiokokeessa (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen *in vitro* – kokeessa ihmisen lymfosyyteissä (se ei indusoinut rakenteellisia kromosomipoikkeamia, mutta se lisäsi polyploidisten solujen määrää) ja se indusoi mikrotumien määrän kasvua rottien *in vivo* – testissä. Nämä genotoksisuuslöydökset ovat kuitenkin ominaisia yhdisteen farmakologiselle vaikutukselle (tubuliinin depolymerisaation estäminen) ja niitä on havaittu lääkeaineilla, joilla on samanlainen farmakologinen vaikutus.

Kabatsitakseli ei vaikuttanut urosrottien parittelukykyyn tai hedelmällisyyteen. Toistettujen annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin kuitenkin rakkularauhasen rappeutumista ja siemenjohtimen surkastumista rotilla ja kivesten rappeutumista (minimaalinen epiteelisolujen nekroosi lisäkiveksessä) koirilla. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisiä pitoisuuksia vastaaville tai sitä pienemmille annoksille kabatsitakselia.

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

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Etanoli, vedetön
Makrogoli
Sitruunahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen

Moniannos injektiopullot: Liuoksen kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen säilyvyyden ensimmäisen avaamisen jälkeen on osoitettu olevan 28 päivää alle 25 °C:een lämpötilassa. Cabazitaxel EVER Pharma soveltuu moniannoskäyttöön.

Laimennuksen jälkeen infuusiopussissa tai -pulloissa

Infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia alle 25 °C:een lämpötilassa ja 14 päivää jääkaapissa.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia alle 25 °C:een lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

Avatun pakkauksen ja laimennetun liuoksen säilytysohjeet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Kirkas, lasinen injektiopullo, jossa harmaa bromobutyli-kumitulppa sekä alumiinisinetti ja muovinen flip-off korkki.

Pakkauskoot: 1 x 4,5 ml (45 mg)
1 x 5 ml (50 mg)
1 x 6 ml (60 mg)

Injektiopulloissa on tai ei ole suojapakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Cabazitaxel EVER Pharma -valmistetta saa käsitellä ja annostella vain sytotoksisten aineiden antoon perehtynyt henkilökunta. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä valmistetta. Kuten kaikkia antineoplastisia aineita Cabazitaxel EVER Pharma -liuosta on käsiteltävä ja se on valmistettava varoen ottaen huomioon käytettävät välineet, henkilökohtaiset suojavälineet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat. Jos Cabazitaxel EVER Pharma -liuos joutuu ihon kanssa kosketuksiin minkä tahansa valmisteluvaiheen aikana, pese kohta välittömästi vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee limakalvoille, pese kohta välittömästi vedellä.

Lue **KOKO** tämä kohta huolellisesti. Cabazitaxel EVER Pharma -valmiste vaatii **YHDEN** laimennuksen ennen annostelua. Noudata seuraavia valmistusohjeita.

Seuraava laimennus infuusioliuoksen valmistamista varten on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Määrätyn annoksen antamiseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullollinen infuusiokonsentraattia.

Laimentaminen infuusiota varten

Vaihe 1: Vedä aseptisesti neulalla varustettuun mittaruiskuun tarvittava annos infuusiokonsentraattia, liuosta varten (10 mg/ml kabatsitakselia). Esimerkiksi 45 mg:n annokseen Cabazitaxel EVER Pharma -valmistetta tarvitaan 4,5 ml:aa infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää ylitäytön. Tällä ylitäytöllä varmistetaan, että injektiopullosta saadaan 4,5 ml, 5 ml tai 6 ml liuosta joka sisältää 10 mg/ml kabatsitakselia.

Vaihe 2: Injisoi annos steriiliin 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuosta sisältävään pakkaukseen, joka ei sisällä PVC-muovia. Infuusioliuoksen pitoisuuden on oltava välillä 0,10 mg/ml - 0,26 mg/ml.

Vaihe 3: Poista ruisku ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö käsin heiluriliikkeellä.

Vaihe 4: Kuten kaikki parenteraaliset liuokset, käyttövalmis infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Koska infuusioliuos on ylikyllästetty, se voi kiteytyä ajan kuluessa. Tällöin liuosta ei saa käyttää vaan se on hävitettävä.

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

Älä käytä PVC:stä valmistettuja infuusionestepakkauksia tai polyuretaanista valmistettuja infuusiolaitteita Cabazitaxel EVER Pharma -valmisteen valmistukseen tai annosteluun.

Cabazitaxel EVER Pharma -valmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin tässä erikseen mainittujen lääkeaineiden kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37127

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller kabazitaxelmonohydrat eller vattenfritt kabazitaxel motsvarande 10 mg kabazitaxel.

En 4,5 ml injektionsflaska innehållande koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller kabazitaxelmonohydrat eller vattenfritt kabazitaxel motsvarande 45 mg kabazitaxel.

En 5 ml injektionsflaska innehållande koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller kabazitaxelmonohydrat eller vattenfritt kabazitaxel motsvarande 50 mg kabazitaxel.

En 6 ml injektionsflaska innehållande koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller kabazitaxelmonohydrat eller vattenfritt kabazitaxel motsvarande 60 mg kabazitaxel.

Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller en överfullnad. Denna överfullnad försäkrar att man från injektionsflaskan kan erhålla 4,5 ml, 5 ml eller 6 ml lösning som innehåller 10 mg/ml kabazitaxel.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 197,5 mg etanol.

En 4,5 ml injektionsflaska innehåller 888,8 mg etanol (19,75 % w/v).

En 5 ml injektionsflaska innehåller 987,5 mg etanol (19,75 % w/v).

En 6 ml injektionsflaska innehåller 1185 mg etanol (19,75 % w/v).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Koncentratet är en klar, gulaktig, oljig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Premedicinering

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

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

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

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

Dosering

Den rekommenderade dosen av Cabazitaxel EVER Pharma 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/m² kan ytterligare dosreduktion till 15 mg/m² eller avslutande av Cabazitaxel EVER Pharma behandling övervägas. Det finns begränsad mängd data avseende patienter som fått lägre dos än 20 mg/m².

Särskilda patientgrupper

Patienter med leverfunktionsnedsättning

Kabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av kabazitaxel ska minskas till 20 mg/m² hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (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/m². Om behandling planeras för patienter med måttligt

nedsatt leverfunktion ska dosen av kabazitaxel inte överskrida 15 mg/m². Det finns dock endast begränsade effektdata för denna dos.

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

Patienter med njurfunktionsnedsättning

Kabazitaxel utsöndras minimalt via njurarna. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med njurfunktionsnedsättning som inte kräver dialys. Patienter med mycket avancerad njursvikt (kreatininclearance (CLCR < 15 ml/min/1,73 m²), ska på grund av deras tillstånd och med den begränsade mängd data som finns tillgänglig behandlas med försiktighet och övervakas noggrant under behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

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

Samtidig användning av andra läkemedel

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

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Cabazitaxel EVER Pharma för en pediatrik population. Säkerhet och effekt av Cabazitaxel EVER Pharma 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.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot kabazitaxel, mot andra taxaner, polysorbat 80 eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Neutrofilantal lägre än 1500/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 premedicineras innan initiering av kabazitaxel-infusion (se avsnitt 4.2).

Patienter ska observeras noga med avseende på överkänslighetsreaktioner, särskilt under första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan uppträda inom några minuter efter att infusionen med kabazitaxel påbörjats, 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 Cabazitaxel EVER Pharma (se avsnitt 4.3).

Benmargssuppression

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

Risk för neutropeni

Patienter som behandlas med kabazitaxel kan erhålla profylaktisk G-CSF-behandling i enlighet med ”American Society of Clinical Oncology” (ASCO) riktlinjer och/eller i enlighet med rådande riktlinjer på behandlande klinik, för att minska risken för, och hantera neutropena komplikationer (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Primärprofylax med G-CSF ska övervägas hos patienter med en hög riskprofil (ålder > 65 år, nedsatt allmäntillstånd, tidigare episoder av febril neutropeni, 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, trombocyttaggregationshämmande behandling eller antikoagulationsbehandling och patienter med en tidigare anamnes på strålbehandling av bäckenet eller gastrointestinal sjukdom som sår och blödning.

Perifer neuropati

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

Anemi

Anemi har observerats hos patienter som erhållit kabazitaxel (se avsnitt 4.8). Hemoglobin och hematokrit bör kontrolleras innan behandlingen med kabazitaxel samt om patienter uppvisar tecken eller symtom på anemi eller blodförlust. Försiktighet rekommenderas hos patienter med hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ 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 väsketillförsel 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 (\geq 65 år) upplever vissa biverkningar inklusive neutropeni och febril neutropeni (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

Interaktioner

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

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 197,5 mg etanol per ml.

4,5 ml injektionsflaska

Detta läkemedel innehåller 888,8 mg alkohol (etanol) per injektionsflaska. Mängden i 4,5 ml av detta läkemedel motsvarar 22,5 ml öl eller 9,4 ml vin.

5 ml injektionsflaska

Detta läkemedel innehåller 987,5 mg alkohol (etanol) per injektionsflaska. Mängden i 5 ml av detta läkemedel motsvarar 25 ml öl eller 10,4 ml vin.

6 ml injektionsflaska

Detta läkemedel innehåller 1185 mg alkohol (etanol) per injektionsflaska. Mängden i 6 ml av detta läkemedel motsvarar 30 ml öl eller 12,5 ml vin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

CYP3A hämmare

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

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

CYP3A inducerare

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

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

OATP1B1

Kabazitaxel har *in vitro* visat sig hämma transportproteinet OATP1B1, Organic anion transporting peptide. Det finns en möjlig risk för interaktion med OATP1B1 substrat (t.ex. statiner, valsartan, repaglinid), särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionens avslut. Ett tidsintervall på 12 timmar innan infusion och minst 3 timmar efter avslutad infusion rekommenderas innan administrering av OATP1B1 substrat.

Vaccinationer

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Kabazitaxel 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 rådas till att inte framföra fordon eller använda maskiner om de känner av dessa biverkningar under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten vid användning av 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 p.g.a 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
Blod 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)		
	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)
	Vallningar		5 (1,3)	0
	Rodnad		4 (1,1)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd	44 (11,9)		5 (1,3)
	Hosta	40 (10,8)		0

	Smärta i munhåla och svalg		13 (3,5)	0
	Pneumoni		9 (2,4)	6 (1,6)
Magtarmkanalen	Diarré	173 (46,6)		23 (6,2)
	Illamående	127 (34,2)		7 (1,9)
	Kräkning	84 (22,6)		7 (1,9)
	Förstoppning	76 (20,5)		4 (1,1)
	Magsmärta	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dyspepsi		25 (6,7)	0
	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)
	Muskuloskeletala bröstsmärta		11 (3)	1 (0,3)
	Flanksmärta		7 (1,9)	3 (0,8)
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt		8 (2,2)	6 (1,6)
	Njursvikt		7 (1,9)	6 (1,6)
	Dysuri		25 (6,7)	0
	Renal kolik		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hematuri	62 (16,7)		7 (1,9)
	Pollakisuri		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 administrationsstället	Trötthet	136 (36,7)		18 (4,9)
	Asteni	76 (20,5)		17 (4,6)
	Feber	45 (12,1)		4 (1,1)
	Perifert ödem		34 (9,2)	2 (0,5)
	Slemhinneinflammation		22 (5,9)	1 (0,3)
	Smärta		20 (5,4)	4 (1,1)
	Bröstsmärta		9 (2,4)	2 (0,5)
	Ödem		7 (1,9)	1 (0,3)
	Frossa		6 (1,6)	0
	Sjukdomskänsla		5 (1,3)	0
		Viktminskning		32 (8,6)

Undersökningar	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. Fatalt 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

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

Pediatrisk population

Se avsnitt 4.2.

Övriga 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 av 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 ≥ 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 ≥ 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 g/dl, kreatinin $< 1,5$ x ULN, totalbilirubin < 1 x ULN samt ASAT och ALAT $< 1,5$ x ULN.

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

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

Medianantalet cykler var 6 i kabazitaxel-gruppen och 4 i mitoxantron-gruppen. Antalet patienter som fullföljde studiebehandlingen (10 cykler) var 29,4 % i 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 bild 1).

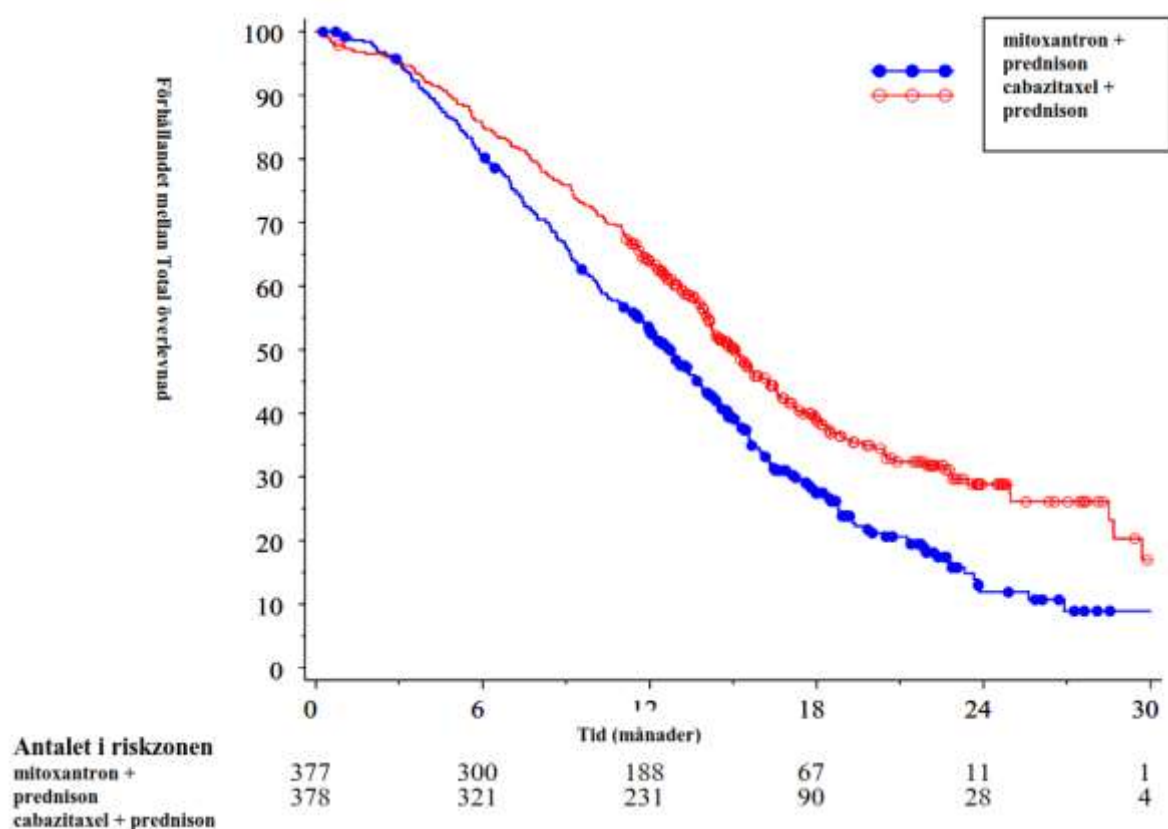
En subgrupp med 59 patienter fick en kumulativ dos av docetaxel på < 225 mg/m² innan (29 patienter i kabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR (95 % CI) 0,96 (0,49-1,86)).

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

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

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



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

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

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

Det fanns ingen statistisk skillnad mellan behandlingsarmarna vad gäller smärtprogression och 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 % CI: 1,025-1,393). Det var ingen statistisk skillnad avseende de andra sekundära endpoints (progressionsfri överlevnad (PFS), tumör och smärtrespon, tumör och smärt progression 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 % CI) (månader)	13,4 (12,19–14,88)	14,5 (13,47–15,28)
Hazard Ratio ^a		
versus CBZ25+PRED	1,024	-
1-sidig 98,89 % UCI	1,184	-
1-sidig 95 % LCI	0,922	-

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

CI=konfidensintervall, LCI=nedre gräns i konfidensintervallet, UCI= övre gräns i konfidensintervallet

^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 (%)	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
Grad \geq 3 biverkningar^b (%)		
Klinisk 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 anemi	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

^aAlla grader biverkningar med en incidens högre än 10 %

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

^cBaserat på laboratorievärden

Pediatrik population

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En populationskinetisk analys utfördes hos 170 patienter inkluderande patienter med avancerade solida tumörer (n=69), metastatisk bröstcancer (n=34) och metastatisk prostatacancer (n=67). Dessa patienter erhöll kabazitaxel i doser mellan 10 och 30 mg/m² veckovis eller var tredje vecka.

Absorption

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

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

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) var 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.

Biotransformation

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

Grundat på *in vitro studier* är den potentiella risken för inhibering genom kabazitaxel, vid kliniskt relevanta koncentrationer, möjlig hos läkemedel som främst är substrat för CYP3A.

En klinisk studie har dock visat att kabazitaxel (25 mg/m² administrerat som en 1-timmes infusion) inte påverkade plasmanivåerna av midazolam, ett testsubstrat för CYP3A. Vid terapeutiska doser förväntas inte att samtidig administrering med CYP3A-substrat och kabazitaxel har någon klinisk påverkan.

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

In vitro hämmade kabazitaxel inte Multidrog-Resistent Proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller Organiska Katjon transportörer (OCT1). Kabazitaxel hämmade transporten av P-glykoproteiner (Pgp) (digoxin, vinblastin), Bröstcancer-Resistent 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, Pgp, BCRP och OATP1B3 är därför osannolik *in vivo* med dosen 25 mg/m². Risken för interaktion med OATP1B1 transportörer är möjlig, särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionen (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter 1 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 patienter

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

Barn

Säkerhet och effekt av Cabazitaxel EVER Pharma har inte utvärderats hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

Leverfunktionsnedsättning

Kabazitaxel elimineras främst genom levermetabolism.

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

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

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

Njurfunktionsnedsättning

Kabazitaxel elimineras minimalt via njurarna (2,3 % av dosen). En populations-farmakokinetisk analys hos 170 patienter, som inkluderade 14 patienter med måttlig renal funktionsnedsättning (kreatininclearance mellan 30 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 upprepade doser vid högre nivåer än den kliniska exponeringen och med möjlig relevans till klinisk användning var ögonpåverkan karakteriserad av subkapsulär linsfibersvullnad/degeneration. Dessa effekter var partiellt reversibla efter 8 veckor.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med 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 upprepade dosering observerades degenerering av sädesblåsor och atrofi av tubuli seminiferi i testiklarna hos råttor och hos hundar observerades testikulär degeneration (minimal epitelial cellnekros i bitestikeln). Exponeringen hos djur var lika eller lägre än hos människa som fick kliniskt signifikanta doser av 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
Etanol, vattenfri
Makrogol
Citronsyra

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Efter första öppnandet

Flerdos injektionsflaskor: Lösningens kemiska, fysikaliska och mikrobiologiska stabilitet efter första öppnandet har visats i 28 dagar vid temperaturer under 25 °C. Cabazitaxel EVER Pharma är lämpligt för flerdosanvändning.

Efter spädning i infusionspåsen/-flaskan

Infusionslösningens kemiska och fysikaliska stabilitet har visats i 48 timmar vid temperaturer under 25 °C och 14 dagar i kylskåp.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringsförhållanden och förvaringstid användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar under 25 °C såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska former.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet av förpackningen och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller en injektionsflaska innehållande koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar injektionsflaska av glas med en grå bromobutyl-gummipropp, aluminiumförslutning täckt med en flip-off-kapsyl av plast.

Förpackningsstorlekar: 1 x 4,5 ml (45 mg)
1 x 5 ml (50 mg)
1 x 6 ml (60 mg)

Injektionsflaskorna är förpackade med eller utan skyddshölje.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Läs **HELA** detta avsnitt noga. Cabazitaxel EVER Pharma behöver **EN** spädning innan administrering. Följ beredningsanvisningarna bifogade nedan.

Följande spädningsprocess måste utföras aseptiskt för att bereda infusionslösningen.

Mer än en injektionsflaska innehållande koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att ge den förskrivna dosen.

Spädning för infusion

Steg 1: Dra aseptiskt upp den mängd koncentrat till infusionsvätska, lösning (10 mg/ml cabazitaxel) som behövs med en graderad spruta med en nål fastsatt. Som ett exempel, en dos på 45 mg Cabazitaxel EVER Pharma kräver 4,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Cabazitaxel EVER Pharma 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller en överfylld. Denna överfyllnad försäkrar att man från injektionsflaskan kan erhålla 4,5 ml, 5 ml eller 6 ml lösning som innehåller 10 mg/ml cabazitaxel.

Steg 2: Injicera lösningen i en steril PVC-fri behållare med antingen 5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Koncentrationen av infusionslösningen ska vara mellan 0,10 mg/ml och 0,26 mg/ml

Steg 3: Tag bort sprutan och blanda innehållet i infusionspåsen eller flaskan manuellt genom en vaggande 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 och ska kasseras.

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

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset med polyuretan för beredning och administration av Cabazitaxel EVER Pharma.

Cabazitaxel EVER Pharma 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

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37127

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.10.2020