

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cabazitaxel Mylan 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg kabatsitakselia.

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

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 1185 mg alkoholia (etanolia) per injektiopullo, mikä vastaa 395 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, keltainen tai ruskeankeltainen öljymäinen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Esilääkitys

Suosittelun esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ennen jokaista kabatsitakseli-infuusiota yliherkkyysoireiden ja sen vaikeusasteen lieventämiseksi. Esilääkitykseksi suositellaan seuraavia laskimonsisäisiä lääkevalmisteita:

- antihistamiini (dekskloorifeniramiini 5 mg tai difenhydramiini 25 mg tai vastaava),
- kortikosteroidi (deksametasoni 8 mg tai vastaava) ja
- H<sub>2</sub>-antagonisti (ranitidiini tai vastaava) (ks. kohta 4.4).

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

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

### Annostus

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

### Annosmuutokset

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

*Taulukko 1. Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten takia kabatsitakselihoitoa saaville potilaille*

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Annosmuutokset</b>
Pitkittänyt gradus $\geq 3$ neutropenia (yli 1 viikon) asianmukaisesta hoidosta huolimatta mukaan lukien G-CSF	Hoidon keskeytys kunnes neutrofiiliarvo on $> 1\ 500$ solua/mm <sup>3</sup> , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m <sup>2</sup> :stä 20 mg/m <sup>2</sup> :een
Kuumeinen neutropenia tai neutropeninen infektio	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee tai korjautuu ja kunnes neutrofiiliarvo on $> 1\ 500$ solua/mm <sup>3</sup> , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m <sup>2</sup> :stä 20 mg/m <sup>2</sup> :een
Gradus $\geq 3$ ripuli tai jatkuva ripuli huolimatta oikeasta hoidosta, kuten nesteytyksestä ja elektrolyyttitiputuksesta	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee tai ripuli loppuu, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m <sup>2</sup> :stä 20 mg/m <sup>2</sup> :een
Gradus $> 2$ perifeerinen neuropatia	Hoidon keskeytys kunnes tila paranee, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m <sup>2</sup> :stä 20 mg/m <sup>2</sup> :een

Jos potilas saa edelleen jonkin näistä reaktioista annoksella 20 mg/m<sup>2</sup>, voidaan vielä harkita annoksen laskemista 15 mg/m<sup>2</sup> asti tai kabatsitakselihoidon lopettamista. Tietoa potilaista, jotka ovat saaneet pienempää annosta kuin 20 mg/m<sup>2</sup>, on vain vähän.

### Erityisryhmät

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Kabatsitakseli metaboloituu suuressa määrin maksassa. Potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 1, \leq 1,5$  x normaaliarvon yläraja (ULN) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT)  $> 1,5$  x ULN), on annettava pienempi kabatsitakseliannos 20 mg/m<sup>2</sup>. Kabatsitakseli on annettava varoen ja tarkassa turvallisuusseurannassa, kun potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 1,5, \leq 3,0$  x ULN), suurin siedetty annos (MTD) oli 15 mg/m<sup>2</sup>. Jos kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle päätetään antaa hoito, kabatsitakseliannosta 15 mg/m<sup>2</sup> ei saa ylittää. Tämän annoksen tehokkuudesta on kuitenkin vain vähän tietoa.

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 (CL<sub>CR</sub>  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pitäisi hoitaa varoen potilaan kunnan ja vähäisen saatavilla olevan tiedon mukaan ja seurata tarkasti hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Läkkäät*

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

### *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö*

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

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Cabazitaxel Mylan -valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon. Kabatsitaxelin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

### Antotapa

Kabatsitaxeli annetaan laskimoon.

Lääkevalmisteen valmistus- ja annostusohjeet, ks. kohta 6.6.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaitteita.

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys kabatsitaxelille, muille taksaaneille tai polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Neutrofiiliarvo on alle 1 500/mm<sup>3</sup>.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN).
- Keltakuumerokotteen samanaikainen anto (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yliherkkyysreaktiot

Kaikille potilaille pitäisi antaa esilääkitys ennen kabatsitaxeli-infuusion antamista (ks. kohta 4.2). Potilaita on seurattava tarkasti yliherkkyysreaktioiden varalta varsinkin ensimmäisen ja toisen infuusion aikana. Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä muutaman minuutin kuluessa kabatsitaxeli-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 kabatsitaxelihoitoon välitöntä keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Kabatsitaxelihoito on lopetettava yliherkkyysreaktion saaneilta potilailta (ks. kohta 4.3).

### Luuydinlama

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

### Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitaxelilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF:ää ASCO:n (American Society of Clinical Oncology) ohjeiden ja/tai paikallisen hoitokäytännön mukaan neutropeniariskin pienentämiseksi tai neutropeenisten komplikaatioiden hoitamiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai 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 sädehoitojaksoja, huono ravitsemustila tai muu vaikea yleissairaus) altistaen heidät suurentuneelle komplikaatioriskille pitkittyneen neutropenian

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

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

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

Jatka hoitoa vasta kun neutrofiiliarvo on tasolla  $\geq 1500/\text{mm}^3$  (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  $25 \text{ mg/m}^2$ :sta  $20 \text{ mg/m}^2$ :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  $< 10 \text{ g/dl}$  ja on ryhdyttävä asianmukaisiin, kliinisen vasteen mukaisiin toimiin.

#### Munuaisten vajaatoiminnan riski

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

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

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

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

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

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

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

#### Yhteisvaikutukset

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

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

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 1185 mg alkoholia (etanolia) per injektio-pullo, mikä vastaa 395 mg:aa/ml. Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä yhdessä injektio-pullossa vastaa 30 ml:aa olutta tai 12 ml:aa viiniä.

Yksi 2,66 ml:n annos tätä lääkettä 70 kg painavalle aikuiselle annettuna aiheuttaisi etanolialtistuksen 15 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 2,5 mg/100 ml.

Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia etenkin pienillä lapsilla, joiden metaboliakyky on vähäinen tai kehittymätön.

Erityisiä varotoimia on noudatettava raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ja alkoholiriippuvaisilla ihmisillä.

## 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, itraakonatsoli, 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.

### CYP3A4-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, karbamatsopiini, 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. Kabatsitakselia 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 rintaruokitulle 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**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

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

Näiden kolmen tutkimuksen yhdistettyjen tulosten analyysiin perustuvat ilmaantuvuudet on esitetty seuraavassa luettelossa sekä jäljempänä taulukossa.

Kun otetaan huomioon kaikkiin gradus-luokkiin kuuluvat haitat, yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia (99,0 %), leukopenia (93,0 %), neutropenia (87,9 %), trombosytopenia (41,1 %), ripuli (42,1 %), väsymys (25,0 %) ja heikkous (15,4 %). Yleisimmät gradus  $\geq 3$ -luokan haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista, olivat neutropenia (73,1 %), leukopenia (59,5 %), anemia (12,0 %), kuumeinen neutropenia (8,0 %) ja ripuli (4,7 %).

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudet kabatsitakselihoitoa saaneista potilaista olivat samankaltaiset kaikissa kolmessa tutkimuksessa (18,3 % TROPIC-, 19,5 % PROSELICA- ja 19,8 % CARD-tutkimuksessa). Yleisimmät haittavaikutukset (> 1,0 %), jotka johtivat kabatsitakselihoitoon keskeyttämiseen, olivat hematuria, väsymys ja neutropenia.

### Yhteenveto haittavaikutuksista taulukossa

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

Taulukko 2. Raportoidut häiritsevät vaikutukset ja veriarvojen poikkeamat kabatsitakselille yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa yhdistetyssä analyysissä (n = 1 092)

Elinluokka	Häiritsevä vaikutus	Kaikkia gradusluokkia n (%)			Gradus $\geq 3$ n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Infektiot	Neutropeeninen infektio/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septinen sokki			10 (0,9)	10 (0,9)
	Verenmyrkytys		13 (1,2)		13 (1,2)
	Selluliitti			8 (0,7)	3 (0,3)
	Virtsatietulehdus		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenssa		22 (2,0)		0
	Virtsarakontulehdus		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ylempien hengitysteiden infektio		23 (2,1)		0
	Vyöruusu		14 (1,3)		0
	Kandidiaasi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Veri ja imukudos	Neutropenia <sup>a*</sup>	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia <sup>a</sup>	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia <sup>a</sup>	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombosytopenia <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)
	Kuumeinen neutropenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys			7 (0,6)	0
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Vähentynyt ruokahalu	192 (17,6)			11 (1,0)
	Kuivuminen		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus		45 (4,1)		0
	Ahdistus		13 (1,2)		0
	Sekava olo		12 (1,1)		2 (0,2)



Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradusluokkia n (%)			Gradus $\geq 3$ n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Hermosto	Dysgeusia		64 (5,9)		0
	Makuhäiriöt		56 (5,1)		0
	Perifeerinen neuropatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifeerinen sensorinen neuropatia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Tuntoharhat		46 (4,2)		0
	Heikentynyt tunto		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Heitehuimaus		63 (5,8)		0
	Päänsärky		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Iskias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Silmät	Sidekalvotulehdus		11 (1,0)		0
	Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen		22 (2,0)		0
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Huimaus		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Sydän*	Eteisvärinä		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardia		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Verisuonisto	Hypotensio		38 (3,5)		5 (0,5)
	Syvä laskimotromboosi		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertensio		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostaattinen hypotensio			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kuumat aallot		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Punastelu			9 (0,8)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus		97 (8,9)		9 (0,8)
	Yskä		79 (7,2)		0
	Suunielun kipu		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Keuhkokuume		26 (2,4)		16 (1,5)
	Keuhkoembolia		30 (2,7)		23 (2,1)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradusluokkia n (%)			Gradus $\geq 3$ n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	460 (42,1)			51 (4,7)
	Pahoinvointi	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oksentelu	207 (19,0)			14 (1,3)
	Ummetus	202 (18,5)			8 (0,7)
	Vatsakipu		105 (9,6)		15 (1,4)
	Ruoansulatushäiriö		53 (4,9)		0
	Ylävatsakipu		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Peräpukamat		22 (2,0)		0
	Refluksitauti		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Peräsuolen verenvuoto		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suun kuivuminen		19 (1,7)		2 (0,2)
	Vatsan turvotus		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Suutulehdus		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastriitti			10 (0,9)	0
	Koliitti*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Ruoansulatuskanavan perforaatio			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Ruoansulatuskanavan verenvuoto			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Iho ja ihonalainen kudos	Hiusten lähtö		80 (7,3)		0
	Ihon kuivuminen		23 (2,1)		0
	Eryteema			8 (0,7)	0
	Kynsisairaus		18 (1,6)		0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Nivelkipu		88 (8,1)		9 (0,8)
	Raajojen kipu		76 (7,0)		9 (0,8)
	Lihaskouristukset		51 (4,7)		0
	Lihaskipu		40 (3,7)		2 (0,2)
	Rinnan lihasten ja luuston kipu		34 (3,1)		3 (0,3)
	Lihasheikkous		31 (2,8)		1 (0,2)
	Kylkikipu		17 (1,6)		5 (0,5)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradusluokkia n (%)			Gradus $\geq 3$ n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		21 (1,9)		14 (1,3)
	Munuaisten vajaatoiminta			8 (0,7)	6 (0,5)
	Kivulias virtsaaminen		52 (4,8)		0
	Munuaiskoliikki		14 (1,3)		2 (0,2)
	Verivirtsaisuus	205 (18,8)			33 (3,0)
	Tiheävirtsaisuus		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefroosi		25 (2,3)		13 (1,2)
	Virtsaumpi		36 (3,3)		4 (0,4)
	Inkontinenssi		22 (2,0)		0
	Virtsateiden obstruktio			8 (0,7)	6 (0,5)
Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		20 (1,8)		5 (0,5)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	333 (30,5)			42 (3,8)
	Heikkous	227 (20,8)			32 (2,9)
	Kuume		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerinen edeema		96 (8,8)		2 (0,2)
	Limakalvojen tulehdus		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Kipu		36 (3,3)		7 (0,6)
	Rintakipu		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edeema			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Vilunväreet		12 (1,1)		0
	Huonovointisuus		21 (1,9)		0
Tutkimukset	Painonlasku		81 (7,4)		0
	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Kohonneet transaminaasit			7 (0,6)	1 (< 0,1)

<sup>a</sup> perustuen laboratorioarvoihin

\* ks. lisäselvitys alla

#### Valikoituja haittavaikutuksia

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

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

Gradus  $\geq 3$  neutropenian esiintyvyys laboratoriotietojen perusteella vaihteli G-CSF:n käytön mukaan 44,7 %:sta 76,7 %:iin siten, että esiintyvyys oli pienin, kun G-CSF:ää käytettiin estolääkityksenä. Samoin gradus  $\geq 3$  kuumeisen neutropenian esiintyvyys vaihteli 3,2 %:sta 8,6 %:iin. Neutropeenisia komplikaatioita (kuumeista neutropeniaa, neutropeenisia infektioita, neutropeenista sepsistä ja neutropeenista koliittia), jotka joissakin tapauksissa johtivat kuolemaan, ilmoitettiin 4,0 %:lla primaarista estolääkitystä G-CSF:llä saaneista potilaista ja 12,8 %:lla muista potilaista.

#### *Sydämen toiminta- ja rytmihäiriöt*

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

#### *Verivirtsaisuus*

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

#### *Muut laboratorioarvojen poikkeamat*

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

#### *Ruoansulatuselimistö*

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

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

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

#### *Munuaiset ja virtsatiet*

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

#### Pediatriset potilaat

Ks. kohta 4.2.

#### Muut erityisryhmät

#### *Ikääntyneet potilaat*

Kabatsitakselia eturauhassyöpätutkimuksissa annoksella 25 mg/m<sup>2</sup> saaneista 1 092 potilaasta 755 oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, joista 238 potilasta oli yli 75-vuotiaita.

Seuraavia ei-hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin  $\geq 5$  % yleisemmin potilailla, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, verrattuna nuorempiin: väsymys (33,5 % vs. 23,7 %), astenia (23,7 % vs. 14,2 %), ummetus (20,4 % vs. 14,2 %) ja hengenahdistus (10,3 % vs. 5,6 %). Neutropenia (90,9 % vs. 81,2 %) ja trombositopenia (48,8 % vs. 36,1 %) olivat 5 % yleisempiä 65-vuotiailla tai vanhemmilla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Suurimmat ikäryhmien väliset erot ilmoitetussa ilmaantuvuudessa olivat gradus  $\geq 3$  neutropeniassa (ilmaantuvuus 14 % suurempi  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla kuin  $< 65$ -

vuotiailla) ja kuumeisessa neutropeniassa (ilmaantuvuus 4 % suurempi  $\geq$  65-vuotiailla potilailla kuin  $<$  65-vuotiailla) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD04

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Klininen 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 etenemisvapaa elossaoloaika [PFS, progression free survival (aika tutkimukseen satunnaistamisesta taudin etenemiseen), prostataspesifisen antigeenin eli PSA-arvon nousu, kivun voimistuminen tai kuolema mistä syystä tahansa, huolimatta siitä mikä näistä tapahtui ensin], RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan arvioitu kasvainvaste, PSA-arvon nousu (määriteltynä  $\geq$  25 % kasvu tai  $>$  50 % kasvu PSA-arvossa potilailla, joilla ei ollut vastetta hoitoon vs. oli vaste hoitoon), PSA-vaste (lasku seerumin PSA-tasoissa ainakin

50 %), kivun voimistuminen [määriteltynä McGill-Melzack-kysymyslomakkeen Present Pain Intensity (PPI) -kaavakeella ja Analgesic Score (AS) -kipulääkityspisteetyksellä] sekä kipuvaste (määriteltynä kahta pistettä suurempana laskuna lähtötilanteen mediaanin PPI:stä ilman samanaikaista lisäystä kipulääkityspisteetyksessä (AS) tai  $\geq 50$  % laskuna kipulääkkeiden käytössä verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteetykseen (AS) ilman samanaikaista lisäystä kivussa).

Yhteensä 755 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m<sup>2</sup> kabatsitakselia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n = 378) tai saamaan 12 mg/m<sup>2</sup> mitoksantronia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n = 377).

Tähän tutkimukseen kuului yli 18-vuotiaita potilaita, joilla oli levinnyt, kastraatioresistentti eturauhassyöpä, joka oli joko RECIST-kriteereillä mitattavissa tai ei mitattavissa oleva sairaus, johon liittyi nousevat PSA-arvot tai uusien leesioiden ilmaantuminen ja suorituskyky 0–2 Eastern Co-operative 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  $< 1,5 \times \text{ULN}$ , kokonaisbilirubiiniin  $< 1 \times \text{ULN}$ , ASAT ja ALAT  $< 1,5 \times \text{ULN}$ .

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. Kabatsitakseliyryhmässä 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 kabatsitakseliyryhmässä ja 4 mitoksantroniryhmässä. Tutkimuksen loppuun asti (10 sykliä) olleita potilaita oli 29,4 % kabatsitakseliyryhmässä ja 13,5 % vertailuryhmässä.

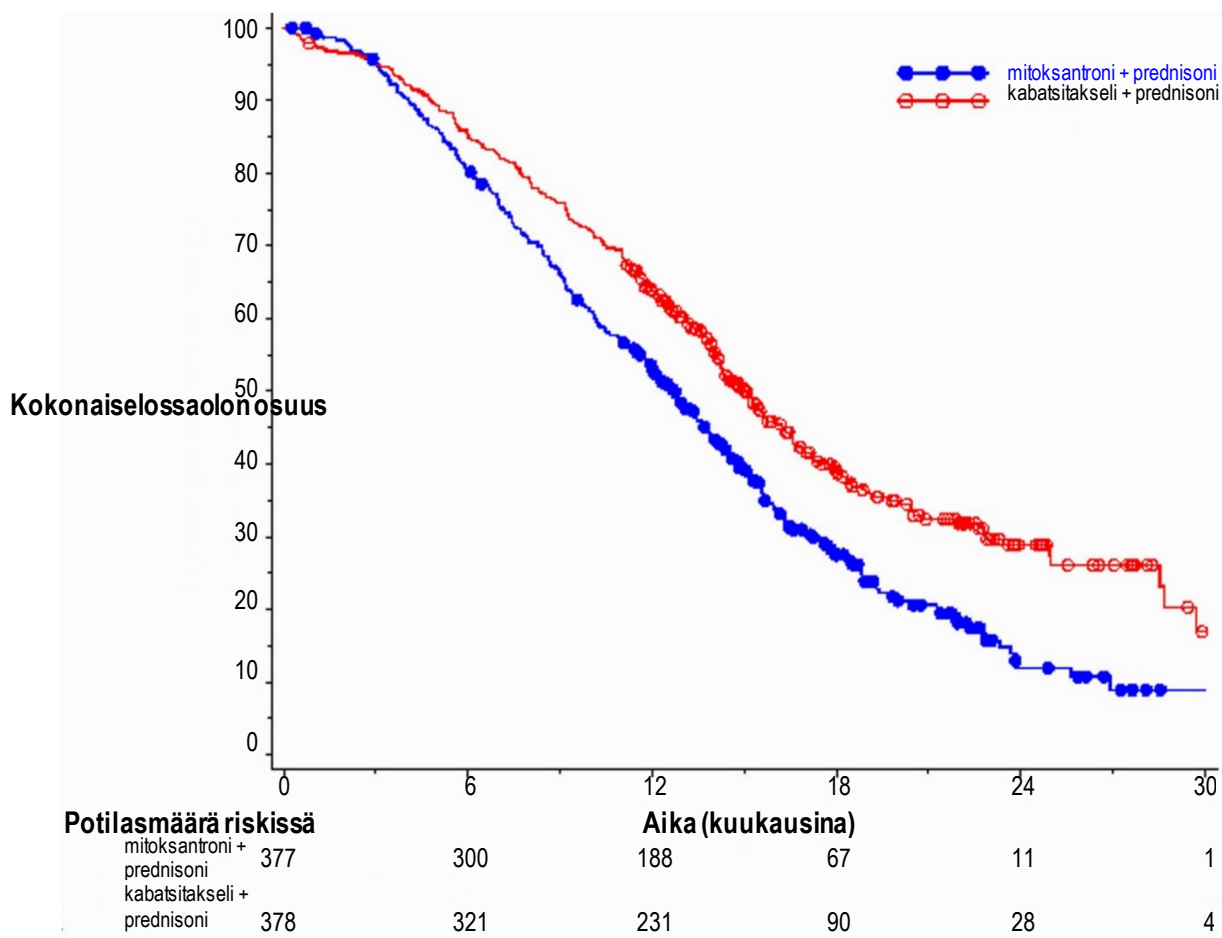
Kokonaiselossaoloaika oli merkitsevästi pidempi kabatsitakseliyryhmässä verrattuna mitoksantroniryhmään (15,1 kuukautta vs. 12,7 kuukautta vastaavasti) ja siihen liittyi 30 % kuoleman riskin alenema verrattuna mitoksantroniryhmään (ks. taulukko 3 ja kuva 1).

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

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

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

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



Kuva 1. Kokonaiselossaoloaika (EFC6193) Kaplan–Meierin mukaan

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

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

PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat toteutuivat kabatsitakseliryhmässä. Aika PSA-arvon nousuun mediaani oli 6,4 kuukautta (95 % CI: 5,1–7,3) kabatsitakseliryhmän potilailla verrattuna mitoksantroniryhmän potilaisiin 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 % kabatsitakseliryhmän potilaista (95 % CI: 33,9–44,5) vs. 17,8 % mitoksantroniryhmän potilaista (95 % CI: 13,7–22,0),  $p = 0,0002$ .

Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa kivun etenemisessä ja kipuvasteessa.

Tehon kliinisesti hyväksyttävää vertailukelpoisuutta tavoittelevassa (non-inferiority), kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, monikeskus-, faasin III tutkimuksessa (EFC11785) 1200 potilasta, joilla oli levinnyt kastroatioresistentti eturauhassyöpä, ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakseliä joko annoksella 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) tai 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598). Kokonaiselossaoloaika (OS) oli ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma.

Tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa osoittaessaan kabatsitakseliannoksen 20 mg/m<sup>2</sup> olevan yhtä hyvä kuin vertailuannos 25 mg/m<sup>2</sup> (ks. taulukko 4). Tilastollisesti merkitsevä suurempi prosentiosuus potilaista ( $p < 0,001$ ) sai vasteen PSA-arvoon 25 mg/m<sup>2</sup>-ryhmässä (42,9 %) verrattuna 20 mg/m<sup>2</sup>-ryhmään (29,5 %). Tilastollisesti merkitsevä PSA-arvon huononemisen riski oli suurempi potilailla, jotka saivat 20 mg/m<sup>2</sup>-annoksen verrattuna 25 mg/m<sup>2</sup>-annoksen saaneisiin (HR 1,195;

95 % CI: 1,025–1,393). Toissijaisissa päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (tautivapaa elossaoloaika (PFS), kasvaimen ja kivun hoitovaste, kasvaimen kasvun ja kivun eteneminen sekä neljä FACT-P-kyselylomakkeen kohtaa).

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

	<b>CBZ20+PRED</b> n = 598	<b>CBZ25+PRED</b> n = 602
<b>Kokonaiselossaoloaika</b>		
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 <sup>a</sup>		
vs. CBZ25+PRED	1,024	–
1-suuntainen 98,89 % UCI	1,184	–
1-suuntainen 95 % LCI	0,922	–

CBZ20: Kabatsitakseli 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25: Kabatsitakseli 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED: Prednisoni/Prednisoloni, CI: luottamusväli, LCI: luottamusvälin alaraja, UCI: luottamusvälin yläraja

<sup>a</sup> Riskisuhde arvioitiin käyttämällä Coxin suhteellista riskiregressioanalyysimallia. Riskisuhde < 1 osoittaa pienempää riskiä kabatsitakseliannokselle 20 mg/m<sup>2</sup> verrattuna annokseen 25 mg/m<sup>2</sup>.

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

*Taulukko 5. Yhteenvedo kabatsitakseli 25 mg/m<sup>2</sup> -ryhmän turvallisuustiedoista verrattuna kabatsitakseli 20 mg/m<sup>2</sup> -ryhmään EFC11785-tutkimuksessa.*

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



	CBZ20+PRED n = 580	CBZ25+PRED n = 595
<b>Gradus <math>\geq</math> 3 haittavaikutukset<sup>b</sup> (%)</b>		
Kliininen neutropenia	2,4	9,6
Kuumeinen neutropenia	2,1	9,2
<b>Veriarvojen poikkeamat<sup>c</sup> (%)</b>		
Gradus $\geq$ 3 neutropenia	41,8	73,3
Gradus $\geq$ 3 anemia	9,9	13,7
Gradus $\geq$ 3 trombosytopenia	2,6	4,2

CBZ20: Kabatsitakseli 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25: Kabatsitakseli 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED: Prednisoni/Prednisoloni

<sup>a</sup> Haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joiden esiintyvyys on suurempi kuin 10 %

<sup>b</sup> Gradus  $\geq$  3 haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on suurempi kuin 5 %

<sup>c</sup> Perustuu laboratorioarvoihin

Prospektiivisessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa ja avoimessa vaiheen IV tutkimuksessa (LPS14201/CARD-tutkimus) 255 potilasta, joilla oli metastaattinen, kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet missä tahansa järjestyksessä dosetakselia sisältävää hoitoa ja androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa (abirateronia tai entsalutamidia, ja tauti oli edennyt 12 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta), satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m<sup>2</sup> kabatsitakselia 3 viikon välein yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n = 129) tai androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa (1 000 mg abirateronia kerran vuorokaudessa sekä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kaksi kertaa vuorokaudessa tai 160 mg entsalutamidia kerran vuorokaudessa (n = 126)). Ensisijainen päätetapahtuma oli PCWG2-kriteerien (Prostate Cancer Working Group-2 -kriteerien) mukainen radiologisesti todennettu etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS). Toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika, etenemisvapaa elossaoloaika, PSA-vaste ja kasvainvaste.

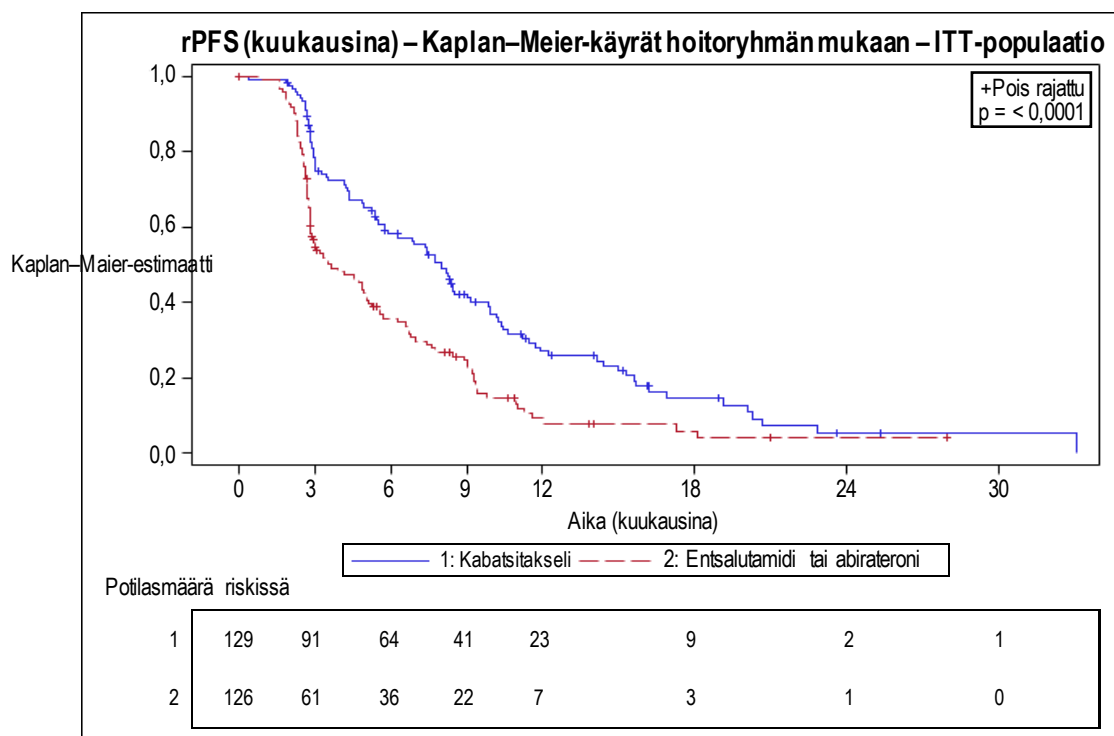
Taustatekijät ja sairauden ominaispiirteet olivat samankaltaiset eri hoitoryhmissä. Lähtötilanteessa kaikkien tutkittavien mediaani-ikä oli 70 vuotta, 95 %:lla tutkittavista ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ja Gleason-pistemäärän mediaani oli 8. Tutkittavista 61 % oli aiemmin saanut androgeenireseptoriin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

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

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

	Kabatsitakseli + prednisoni/prednisoloni + G-CSF  n = 129	Androgeenireseptoriin vaikuttava hoito: abirateroni + prednisoni/prednisoloni tai entsalutamidi n = 126
Tapahtumien määrä tiedonkeruun päättymispäivänä (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
rPFS-ajan mediaani (kk) (95 % CI)	8,0 (5,7–9,2)	3,7 (2,8–5,1)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)		0,54 (0,40–0,73)
p-arvo <sup>1</sup>		< 0,0001

<sup>1</sup> stratifioitu log rank -testi, merkitsevyyden kynnsarvo = 0,05



Poikkiviivat tarkoittavat, että tietoja on rajattu pois.

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

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

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

Kabatsitakselin annoksella 25 mg/m<sup>2</sup> CARD-tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen TROPIC- ja PROSELICA-tutkimuksissa todetun kanssa (ks. kohta 4.8). Gradus  $\geq 3$  -asteen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 53,2 % kabatsitakseliryhmässä ja 46,0 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Gradus  $\geq 3$  -asteen vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 31,7 % kabatsitakseliryhmässä ja 37,1 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, jotka lopettivat tutkimushoidon kokonaan haittatapahtumien vuoksi, oli 19,8 % kabatsitakseliryhmässä ja 8,1 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, joilla ilmeni kuolemaan johtanut haittatapahtuma, oli 5,6 % kabatsitakseliryhmässä ja 10,5 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kabatsitakselia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 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/m<sup>2</sup>.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus (V<sub>ss</sub>) oli 4870 l vakaassa tilassa (2640 l/m<sup>2</sup> potilaille, joiden mediaani-BSA oli 1,84 m<sup>2</sup>).

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

### Biotransformaatio

Kabatsitakseli metaboloituu laajasti maksassa (> 95 %), lähinnä CYP3A-isoentsyymien kautta (80–90 %). Kabatsitakseli on pääasiallinen yhdiste plasmassa ihmisen verenkierrossa. Plasmasta todettiin seitsemän metaboliittia (mukaan lukien 3 aktiivista metaboliittia O-demetylaatioista), joista päämetaboliitille altistuminen vastasi 5 % 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/m<sup>2</sup> kerta-annoksena yhden tunnin infuusiona) ei muuttanut midatsolaamin, CYP3A-tutkimussubstraatin, pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A-substraattien terapeuttisten annosten antamisella samaan aikaan kabatsitakselin kanssa ei odoteta olevan mitään kliinistä merkitystä.

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

Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* monilääkeresistentejä proteiineja (Multidrug-Resistant Proteins (MRP)): MRP1 ja MRP2 tai orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja (Organic Cation Transporter

(OCT1)). Kabatsitakseli esti P-glykoproteiinin (PgP) (digoksiini, vinblastiini), rintasyövälle resistenttien proteiinien (Breast-Cancer-Resistant-Proteins (BCRP)) (metotreksaatti) ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidien (Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3 (CCK8)) kuljetuksen konsentraatioissa, jotka olivat ainakin 15-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina, kun taas OATP1B1:n (estradioli-17 $\beta$ -glukuronidi) kuljetuksen se esti konsentraatioissa, jotka olivat vain 5-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina. Siksi yhteisvaikutuksen riski MRP:n, OCT1:n, PgP:n, BCRP:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa on epätodennäköinen *in vivo* annoksella 25 mg/m<sup>2</sup>. Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n kuljettajaproteiinien kanssa on mahdollista, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

### Eliminaatio

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

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

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Kabatsitakselin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla.

#### *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/m<sup>2</sup> ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kabatsitakseli poistuu vain 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 laskimonsisäisinä kertainfuusioina, joissa annos oli enintään 25 mg/m<sup>2</sup>.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Kabatsitakselilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kabatsitakseli ei indusoinut mutaatioita bakteerien mutaatiokokeessa (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen *in vitro* -kokeessa ihmisen lymfosyyteissä (se ei indusoinut rakenteellisia kromosomipoikkeamia, mutta se lisäsi polyploidisten solujen määrää) ja se indusoi 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 lisäksi) 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 lääkevalmisteen hävittäminen).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80 (E433)  
Vedetön etanoli (E1510)  
Sitruunahappo (E330)

### 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 Kestoaika

#### Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

#### Injektiopullon avaamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä on osoitettu 4 viikon ajan 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:een lämpötilassa.

#### Infuusiosäiliöön lisäämisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytössä PVC:tä sisältämättömissä säiliöissä on osoitettu 14 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa ja 48 tunnin ajan 25 °C:ssa (sisältäen yhden tunnin infuusioajan). Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:een lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Kirkasta lasia oleva injektiopullo, jossa on halobutyylikumitulppa sekä alumiinisinetti ja irti napsautettava muovikorkki ja joka sisältää 3 ml konsentraattia. Pakkauskoost: yksi tai kymmenen injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

#### Käyttövalmiin infuusioliuoksen valmistus

Cabazitaxel Mylan 20 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joka sisältää vain yhden 3 ml:n injektiopullon (60 mg/3 ml), EI SAA yhdistää muihin kabatsitakselilääkevalmisteisiin, jotka koostuvat kahdesta injektiopullosta (konsentraatti ja liuotin).

**Cabazitaxel Mylan 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI VAADI laimentamista liuottimella ja on valmis lisääväksi infuusioliuokseen.**

### Vaihe 1

Jos injektiopulloja säilytetään jääkaapissa, anna tarvittavan määrän injektiopulloja kabatsitakselikonsentraattia infuusioliuosta varten olla 20–25 °C:een lämpötilassa 5 minuutin ajan ennen käyttöä.

Tarvittavan annoksen saamiseksi potilaalle voidaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullo 20 mg/ml kabatsitakselikonsentraattia infuusioliuosta varten. Vedä aseptisesti tarvittava määrä kabatsitakselikonsentraattia infuusioliuosta varten käyttäen kalibroitua ruiskua, jossa on 21 G:n neula. Jos annos on esimerkiksi 45 mg kabatsitakselia, Cabazitaxel Mylan -valmistetta tarvitaan 2,25 ml. Älä käytä koko injektiopulloa kokonaan tarkistamatta sen tilavuutta, sillä se saattaa sisältää ylitäytön.

**Yksi ml lääkevalmistetta sisältää 20 mg kabatsitakselia.**

### Vaihe 2

Injisoi tarvittava määrä kabatsitakselikonsentraattia infuusioliuosta varten steriiliin 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta sisältävään säiliöön, joka ei sisällä PVC-muovia. Infuusioliuoksen pitoisuuden on oltava 0,10–0,26 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 valmisteen säilytysaika voi kuitenkin olla pidempi kohdassa 6.3 mainituissa erityistapauksissa.

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

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Ruotsi

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

40165

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.9.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.11.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel Mylan 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml av koncentratet innehåller 20 mg cabazitaxel.

En injektionsflaska med 3 ml koncentrat innehåller 60 mg cabazitaxel.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Det här läkemedlet innehåller 1 185 mg alkohol (etanol) i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 395 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).  
Koncentratet är en klar, gul till brungul oljig lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Premedicinering

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

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

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

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

### Dosering

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

### Dosjustering

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

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

Biverkningar	Dosjustering
Förlängd grad $\geq 3$ neutropeni (mer än en vecka) trots adekvat behandling inklusive G-CSF	Avvakta behandling tills neutrofilvärdet är $> 1\,500$ celler/mm <sup>3</sup> , reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup> .
Febril neutropeni eller neutropen infektion	Avvakta behandling tills förbättring eller total symptomregress och tills neutrofilvärdet är $> 1\,500$ celler/mm <sup>3</sup> , reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup> .
Grad $\geq 3$ diarré eller ihållande diarré trots adekvat behandling, inklusive vätske- och elektrolytersättning	Avvakta behandling tills förbättring eller total symptomregress, reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup> .
Grad $\geq 2$ perifer neuropati	Avvakta behandling tills förbättring, reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m <sup>2</sup> till 20 mg/m <sup>2</sup> .

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

### Särskilda populationer

#### *Patienter med leverfunktionsnedsättning*

Cabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av cabazitaxel ska minskas till 20 mg/m<sup>2</sup> hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 1$  till  $\leq 1,5$  gånger det övre normalvärdet (ULN) eller aspartataminotransferas (ASAT)  $> 1,5$  gånger det övre normalvärdet (ULN)).

Administrering av cabazitaxel ska ges med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion och övervakas noggrant med avseende på säkerhet.

Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin  $> 1,5$  till  $\leq 3,0$  gånger ULN), är den högsta tolererbara dosen (MTD) 15 mg/m<sup>2</sup>. Om behandling planeras för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska dosen av cabazitaxel inte överskrida 15 mg/m<sup>2</sup>. Det finns dock endast begränsade effektdata för denna dos.

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

#### *Patienter med njurfunktionsnedsättning*

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

### *Äldre*

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

### *Samtidig användning av andra läkemedel*

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

### *Pediatrik population*

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

### Administreringssätt

Cabazitaxel är för intravenös användning.

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

Infusionsbehållare av PVC och infusionsset av polyuretan ska inte användas.

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

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot cabazitaxel, mot andra taxaner, mot polysorbit 80 eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Neutrofilantal lägre än  $1\ 500/\text{mm}^3$ .
- Gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 3 \times \text{ULN}$ ).
- Samtidig vaccination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Överkänslighetsreaktioner

Alla patienter ska premediceras innan initiering av cabazitaxelinfusion (se avsnitt 4.2).

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

### Benmärgssuppression

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

### Risk för neutropeni

Patienter som behandlas med cabazitaxel kan erhålla profylaktisk G-CSF-behandling i enlighet med ”American Society of Clinical Oncology” (ASCO) riktlinjer och/eller i enlighet med rådande riktlinjer på behandlande klinik, för att minska risken för, och hantera neutropena komplikationer (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Primärprofylax med G-CSF ska övervägas hos patienter med en hög riskprofil (ålder  $> 65$  år, nedsatt allmäntillstånd, tidigare episoder av febril neutropeni, tidigare strålbehandling, dålig nutritionsstatus eller andra allvarliga sjukdomstillstånd) som ökar risken för komplikationer efter en långvarig neutropeni. Användning av G-CSF har visat sig begränsa förekomsten och svårighetsgraden av neutropeni. Neutropeni är den vanligast förekommande biverkningen av cabazitaxel (se avsnitt 4.8). Veckovis monitorering av komplett blodstatus är väsentlig under cykel 1 och därefter innan varje behandlingscykel så att dosen kan justeras om det behövs. Dosen ska minskas vid febril neutropeni eller förlängd neutropeni trots korrekt behandling (se

avsnitt 4.2). Patienten kan återgå till behandling endast när neutrofilerna återgått till en nivå av  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  (se avsnitt 4.3).

#### Gastrointestinal påverkan

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

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

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

#### *Risk för allvarliga gastrointestinala reaktioner*

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

#### Perifer neuropati

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

#### Anemi

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

#### Risk för njursvikt

Njurpåverkan har rapporterats i samband med sepsis, allvarlig uttorkning p g a diarré, kräkning och obstruktiv uropati. Njursvikt med fall av fatal utgång har observerats. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att identifiera orsaken och ge patienten intensivvård om det inträffar. Tillräcklig vätsketillförsel måste säkerställas under hela behandlingen med cabazitaxel. Patienten ska uppmärksammas på att omedelbart rapportera betydande ändringar av mängden daglig urin. Serumkreatinin ska mätas från start, vid varje räkning av blodceller och närhelst patienten rapporterar om en förändring i urinmängden. Behandling med cabazitaxel ska avslutas i händelse av försämring av njurfunktionen till njursvikt  $\geq$  CTCAE 4.0, grad 3.

#### Andningspåverkan

Interstitiell pneumoni/pneumonit och interstitiell lungsjukdom har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Om nya eller försämrade lungsymtom utvecklas ska patienten noga övervakas, snabbt undersökas och behandlas på lämpligt sätt. Avbrytande av cabazitaxelbehandlingen

rekommenderas tills diagnos fastställts. Tidig användning av understödjande åtgärder kan hjälpa till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta cabazitaxelbehandlingen måste nogt övervägas.

#### Risk för hjärtarytmier

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

#### Äldre

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

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Behandling med cabazitaxel är kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 3$  gånger ULN), (se avsnitt 4.3 och 5.2). Dosen ska reduceras till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 1$  till  $\leq 1,5$  gånger ULN eller ASAT  $> 1,5$  gånger ULN), (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Interaktioner

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

#### Hjälpämnen

Det här läkemedlet innehåller 1 185 mg alkohol (etanol) i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 395 mg/ml. Mängden i varje injektionsflaska av det här läkemedlet motsvarar 30 ml öl eller 12 ml vin.

En dos på 2,66 ml av det här läkemedlet administrerat till en vuxen person som väger 70 kg resulterar i exponering för 15 mg/kg etanol, vilket kan orsaka en ökning av blodalkoholkoncentrationen (BAC) med cirka 2,5 mg/100 ml.

Som jämförelse är BAC sannolikt cirka 50 mg/100 ml för en vuxen person som dricker ett glas vin eller 500 ml öl.

Samtidig administrering med läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol kan leda till ackumulering av etanol och inducera biverkningar, särskilt hos små barn med låg eller omogen metabolisk kapacitet.

Särskilda försiktighetsåtgärder måste vidtas för gravida eller ammande kvinnor och personer som är beroende av alkohol.

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

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

#### CYP3A-hämmare

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

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

#### CYP3A-inducerare

Upprepad administrering av rifampicin (600 mg en gång dagligen), en potent CYP3A-inducerare, resulterade i en ökning av cabazitaxels clearance med 21 % motsvarande en minskning av AUC med 17 %. Därför ska samtidig användning av potenta CYP3A-inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) undvikas eftersom en minskning i plasmakoncentrationen av cabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4). Vidare ska patienterna avstå från att ta johannesört.

#### OATP1B1

Cabazitaxel har *in vitro* visat sig hämma transportproteiner för organiska anjontransportpolypeptider OATP1B1. 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 cabazitaxel. 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 cabazitaxel hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid, för modern, toxiska doser (se avsnitt 5.3) och att cabazitaxel passerar placentabarriären (se avsnitt 5.3). Som med andra cytotoxiska läkemedel kan cabazitaxel orsaka fosterskador hos gravida kvinnor som har exponerats. Cabazitaxel rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

#### Amning

Tillgängliga farmakokinetiska data från djurstudier har visat att cabazitaxel och dess metaboliter utsöndras i modersmjölk (se avsnitt 5.3). Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Cabazitaxel bör inte användas under amning.

#### Fertilitet

Djurstudier har visat att cabazitaxel påverkar reproduktionssystemet hos hanråttor och hundar utan någon funktionell påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Med tanke på de farmakologiska effekterna av taxaner, deras genotoxiska potential 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 cabazitaxel använda effektivt preventivmedel under behandlingen och rekommenderas att fortsätta med det ytterligare 6 månader efter sista behandlingen med cabazitaxel. På grund av möjlig exponering via sädesvätska ska män som behandlas med cabazitaxel skydda andra mot kontakt med ejakulatet under behandlingen. Män som behandlas med cabazitaxel bör söka rådgivning om att spara sperma innan behandling.

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

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Utsättning av läkemedlet pga. biverkningar skedde i liknande utsträckning i de tre studierna (18,3 % i TROPIC, 19,5 % i PROSELICA och 19,8 % i CARD) hos patienter som fick cabazitaxel. De vanligaste biverkningarna ( $> 1,0$  %) som ledde till man slutade med cabazitaxel var hematuri, trötthet och neutropeni.

##### Lista med biverkningar i tabellformat

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

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

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

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

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septisk chock			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulit			8 (0,7)	3 (0,3)
	Urinvägsinfektion		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influensa		22 (2,0)		0
	Cystit		22 (2,0)		2 (0,2)
	Övre luftvägsinfektion		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidainfektion		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Blodet och lymfsystemet	Neutropenia <sup>a*</sup>	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia <sup>a</sup>	1 073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia <sup>a</sup>	1 008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopenia <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febril neutropeni		87 (8,0)		87 (8,0)
Immunsystemet	Överkänslighet			7 (0,6)	0
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehydrering		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykemi		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemi			8 (0,7)	2 (0,2)
Psykiska störningar	Sömlöshet		45 (4,1)		0
	Ångest		13 (1,2)		0
	Konfusion		12 (1,1)		2 (0,2)
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi		64 (5,9)		0
	Smakstörning		56 (5,1)		0
	Perifer neuropati		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifer sensorisk neuropati		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropati			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesi		46 (4,2)		0
	Hypoestesi		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Yrsel		63 (5,8)		0
	Huvudvärk		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargi		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Ischias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Ögon	Konjunktivit		11 (1,0)		0
	Ökat tårflöde		22 (2,0)		0



Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad ≥ 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
Öron och balansorgan	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Hjärtat*	Förmaksflimmer		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Blodkärl	Hypotension		38 (3,5)		5 (0,5)
	Djup ventrombos		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertoni		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatisk hypotension			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Rodnad		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Vallningar			9 (0,8)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd		97 (8,9)		9 (0,8)
	Hosta		79 (7,2)		0
	Smärta i munhåla och svalg		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumoni		26 (2,4)		16 (1,5)
	Lungemboli		30 (2,7)		23 (2,1)
Magtarmkanalen	Diarré	460 (42,1)			51 (4,7)
	Illamående	347 (31,8)			14 (1,3)
	Kräkning	207 (19,0)			14 (1,3)
	Förstoppning	202 (18,5)			8 (0,7)
	Magsmärta		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsi		53 (4,9)		0
	Övre magsmärtor		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemorroider		22 (2,0)		0
	Gastroesofagal refluxsjukdom		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektalblödning		14 (1,3)		4 (0,4)
	Muntorrhet		19 (1,7)		2 (0,2)
	Bukspänning		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatit		46 (4,2)		2 (0,2)
	Tarmvred*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastrit			10 (0,9)	0
	Kolit*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinal perforation			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Gastrointestinal blödning			2 (0,2)	1 (< 0,1)
	Hud och subkutan vävnad	Alopeci		80 (7,3)	
Torr hud			23 (2,1)		0
Erytem				8 (0,7)	0
Nagelbesvär			18 (1,6)		0

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	166 (15,2)			24 (2,2)
	Ledvärk		88 (8,1)		9 (0,8)
	Smärta i extremiteterna		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskelspasmer		51 (4,7)		0
	Myalgi		40 (3,7)		2 (0,2)
	Muskuloskeletala bröstmärta		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskelsvaghet		31 (2,8)		1 (0,2)
	Flanksmärta		17 (1,6)		5 (0,5)
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt		21 (1,9)		14 (1,3)
	Njursvikt			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuri		52 (4,8)		0
	Renal kolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuri	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakiuri		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefros		25 (2,3)		13 (1,2)
	Urinretention		36 (3,3)		4 (0,4)
	Urininkontinens		22 (2,0)		0
	Ureteral obstruktion			8 (0,7)	6 (0,5)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bäckensmärta		20 (1,8)		5 (0,5)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteni	227 (20,8)			32 (2,9)
	Feber		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifert ödem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Slemhinneinflammation		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Smärta		36 (3,3)		7 (0,6)
	Bröstmärta		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödem			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Frossa		12 (1,1)		0
	Sjukdomskänsla		21 (1,9)		0
Undersökningar	Viktninskning		81 (7,4)		0
	Ökade nivåer aspartataminotransferas		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminasstegring			7 (0,6)	1 (< 0,1)

<sup>a</sup> baserat på laboratorievärden

\* se avsnitt nedan för mer information

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Neutropeni och associerade kliniska händelser*

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

Incidensen av grad  $\geq 3$ -neutropeni baserad på laboratoriedata varierade från 44,7 % till 76,7 % beroende på användning av G-CSF, där användning av G-CSF-profylax gav den lägsta rapporterade incidensen. På samma sätt varierade incidensen av febril neutropeni grad  $\geq 3$  från 3,2 % till 8,6 %. Neutropena komplikationer (inklusive febril neutropeni, neutropena infektioner/sepsis och neutropen kolit) vilka i några fall resulterade i dödsfall, rapporterades hos 4,0 % av patienterna när primär G-CSF-profylax användes och hos 12,8 % av de övriga patienterna.

### *Hjärtpåverkan och arytmier*

I den poolade analysen rapporterade 5,5 % av patienterna hjärt-kärlhändelser av vilka 1,1 % hade grad  $\geq 3$ -hjärtarytmier. Incidensen för takykardi vid cabazitaxelbehandling var 1,0 %, färre än 0,1 % av dessa händelser var grad  $\geq 3$ . Incidensen för förmaksflimmer var 1,3 %. Hjärtsvikt rapporterades för 2 patienter (0,2 %), ett av dessa fall resulterade i dödlig utgång. Fataalt kammarflimmer rapporterades hos 1 patient (0,3 %), och hjärtstillestånd hos 3 patienter (0,5 %). Ingen av dessa händelser ansågs vara relaterad till cabazitaxel enligt provaren.

### *Hematuri*

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

### *Andra laboratorieavvikelser*

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

### *Gastrointestinal påverkan*

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

### *Andningspåverkan*

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

### *Påverkan på njurar och urinvägar*

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

## Pediatrik population

Se avsnitt 4.2.

## Speciella patientgrupper

### *Äldre*

Av de 1 092 patienter som behandlades med cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> i prostatacancerstudierna var 755 patienter 65 år eller äldre, inklusive 238 patienter som var äldre än 75 år.

Följande icke-hematologiska biverkningar rapporterades med en frekvens  $\geq 5$  % högre hos patienter 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter: trötthet (33,5 % jämfört med 23,7 %), asteni (23,7 % jämfört med 14,2 %), förstoppning (20,4 % jämfört med 14,2 %) och dyspné (10,3 % jämfört med

5,6 %). Neutropeni (90,9 % jämfört med 81,2 %) och trombocytopeni (48,8 % jämfört med 36,1 %) var också 5 % högre hos patienter 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Grad  $\geq 3$  neutropeni och febril neutropeni rapporterades med de största skillnaderna mellan båda åldersgrupperna (14 % respektive 4 % högre frekvens hos patienter  $\geq 65$  år jämfört med patienter  $< 65$  år) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till cabazitaxel. Förväntade komplikationer vid överdos torde vara försämring av biverkningarna som benmärgssuppression och gastrointestinal påverkan. I fall av överdos ska patienten behandlas på en specialiserad enhet och övervakas noggrant. Patienterna bör er hålla 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 medel, taxaner, ATC-kod: L01CD04

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

Total överlevnad (overall survival, OS), var den primära ändpunkten för effekt i studien. Sekundära ändpunkter 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-progressions (definierad som  $\geq 25$  % ökning eller  $> 50$  % av vardera PSA non-responders eller responders), PSA-svar (minskning av PSA-nivåer i serum med åtminstone 50 %),

smärtprogression [utredd med hjälp av PPI-skalan (Present Pain Intensity), från McGill-Melzack-frågeformulär och Analgesic Score (AS)] och smärtsvar (definierat som en 2 poängs större reduktion från medianbaslinjen i PPI-skalan med ingen samtidig ökning i AS eller reduktion på  $\geq 50\%$  av användning av analgetika från baselinjemedianen men ingen samtidig ökning av smärtan).

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

Denna studie inkluderade patienter över 18 år med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer antingen mätbar via RECIST-kriterierna eller icke mätbar sjukdom med ökande PSA-nivåer eller framträdande av nya lesioner och med funktionsstatus 0 till 2 enligt "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG). Patienterna skulle ha neutrofiler  $> 1\,500/\text{mm}^3$ , blodplättar  $> 100\,000/\text{mm}^3$ , hemoglobin  $> 10\text{ g/dl}$ , kreatinin  $< 1,5 \times \text{ULN}$ , totalt bilirubin  $< 1 \times \text{ULN}$ , ASAT och ALAT  $< 1,5 \times \text{ULN}$ .

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

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

Antalet cykler i median var 6 i cabazitaxelgruppen och 4 i mitoxantrongruppen. Antalet patienter som fullföljde studiebehandlingen (10 cykler) var 29,4 % i cabazitaxelgruppen jämfört med 13,5 % i jämförelsegruppen.

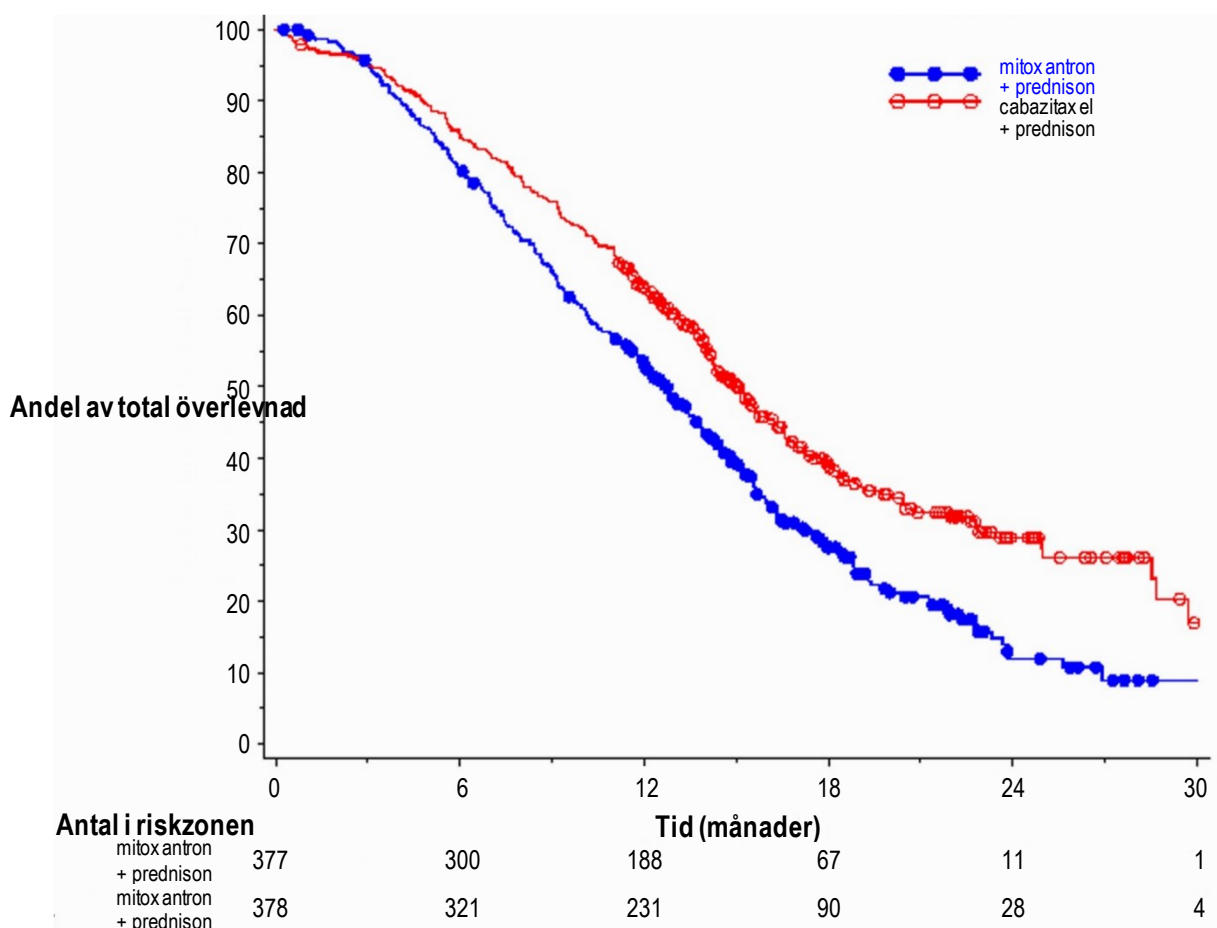
Total överlevnad var signifikant längre med cabazitaxel jämfört med mitoxantron (15,1 månader jämfört med 12,7) med 30 % reduktion av risk för död jämfört med mitoxantron (se tabell 3 och figur 1).

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

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

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

<sup>1</sup> HR uppskattat genom användandet av Cox-modell; ett hazard ratio på mindre än 1 ger fördel till cabazitaxel



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

Det var en förbättring av PFS i cabazitaxelgruppen jämfört med mitoxantrongruppen, 2,8 (2,4–3,0) månader jämfört med 1,4 (1,4–1,7), HR (95 % KI) 0,74 (0,64–0,86),  $p < 0,0001$ .

Det var en signifikant högre tumörsvarfsfrekvens på 14,4 % (95 % KI: 9,6–19,3) hos patienterna i cabazitaxelgruppen jämfört med 4,4 % (95 % KI: 1,6–7,2) för patienterna i mitoxantrongruppen,  $p = 0,0005$ .

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

Det var ingen statistisk skillnad mellan behandlingsgrupperna vad gäller smärtprogression och smärtsvar.

I en likvärdig (non-inferiority) multicenter, multinationell, randomiserad öppen fas III-studie (EFC11785), behandlades 1 200 patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. De randomiserades till att få antingen cabazitaxeldosen 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) eller 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598). Total överlevnad (OS) var den primära effektändpunkten.

Studien uppnådde sitt primära mål att visa på likvärdighet (non-inferiority) med cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> jämfört med 25 mg/m<sup>2</sup> (se tabell 4). En statistiskt signifikant högre procentandel ( $p < 0,001$ ) av patienterna visade ett PSA-svar i gruppen som fick 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9 %) jämfört med gruppen som fick 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5 %). En statistisk signifikant högre risk för PSA-progression hos patienterna med dosen

20 mg/m<sup>2</sup> jämfört med 25 mg/m<sup>2</sup> observerades (HR 1,195; 95 % KI: 1,025 till 1,393). Det var ingen statistisk skillnad avseende de övriga sekundära ändpunkterna (progressionsfri överlevnad (PFS), tumör och smärtrespons, tumör- och smärtprogression och fyra underkategorier av FACT-P).

Tabell 4 – Total överlevnad i studie EFC11785 i cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>-gruppen jämfört med cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>-gruppen (intent-to-treat-analys) – den primära ändpunkten effekt

	CBZ20 + PRED n = 598	CBZ25 + PRED n = 602
<b>Total överlevnad</b>		
Antal dödsfall, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Medianöverlevnad (95 % KI) [månader]	13,4 (12,19 till 14,88)	14,5 (13,47 till 15,28)
Hazard ratio <sup>a</sup>		
jämfört med CBZ25 + PRED	1,024	–
1-sidig 98,89 % UCI	1,184	–
1-sidig 95 % LCI	0,922	–

CBZ20: cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25: cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED: prednison/prednisolon, KI: konfidensintervall, LCI: nedre gräns för konfidensintervall, UCI: övre gräns för konfidensintervall  
<sup>a</sup> Hazard ratio uppskattat med en Cox proportional hazards-regressionsmodell. Ett hazard ratio < 1 anger en lägre risk för cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> jämfört med 25 mg/m<sup>2</sup>.

Den säkerhetsprofil för cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> som observerades i studie EFC11785 var kvalitativt och kvantitativt liknande den som observerades i studie EFC6193. Studie EFC11785 påvisade en bättre säkerhetsprofil för cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>-dosen.

Tabell 5 – Sammanfattning av säkerhetsdata för cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>-gruppen jämfört med cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>-gruppen i studie EFC11785

	CBZ20 + PRED n = 580	CBZ25 + PRED n = 595
Antal cykler i median/ behandlingslängd i median	6/18 veckor	7/21 veckor
Antal patienter med dosreduktion n (%)	Från 20 till 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0 %) Från 15 till 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6 %)	Från 25 till 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5 %) Från 20 till 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2 %) Från 15 till 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2 %)

	CBZ20 + PRED n = 580	CBZ25 + PRED n = 595
<b>Alla grader av biverkningar<sup>a</sup> [%]</b>		
Diarré	30,7	39,8
Illamående	24,5	32,1
Trötthet	24,7	27,1
Hematuri	14,1	20,8
Asteni	15,3	19,7
Minskad aptit	13,1	18,5
Kräkning	14,5	18,2
Förstoppning	17,6	18,0
Ryggsmärta	11,0	13,9
Klinisk neutropeni	3,1	10,9
Urinvägsinfektion	6,9	10,8
Perifer sensorisk neuropati	6,6	10,6
Dysgeusi	7,1	10,6
<b>Grad <math>\geq</math> 3-biverkningar<sup>b</sup> [%]</b>		
Klinisk neutropeni	2,4	9,6
Febril neutropeni	2,1	9,2
<b>Hematologiska avvikelser<sup>c</sup> [%]</b>		
Grad $\geq$ 3-neutropeni	41,8	73,3
Grad $\geq$ 3-anemi	9,9	13,7
Grad $\geq$ 3-trombocytopeni	2,6	4,2

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

<sup>a</sup> Biverkningar av alla grader med en högre incidens än 10 %

<sup>b</sup> Biverkningar av grad  $\geq$  3 med en högre incidens än 5 %

<sup>c</sup> Baserat på laboratorievärden

I en prospektiv, multinationell, randomiserad, aktivt kontrollerad och öppen fas IV-studie (LPS14201/CARD-studie) randomiserades 255 patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), som tidigare behandlats i valfri ordning med en docetaxelbehandling och med ett AR-riktat läkemedel (abirateron eller enzalutamid, med sjukdomsprogression inom 12 månader efter behandlingsstart) till att få antingen cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka plus prednison/prednisolon 10 mg dagligen (n = 129) eller AR-riktade läkemedel (abirateron 1 000 mg en gång dagligen plus prednison/prednisolon 5 mg två gånger dagligen eller enzalutamid 160 mg en gång dagligen) (n = 126). Radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS) som definierats av Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) var den primära ändpunkten. Sekundära ändpunkter inkluderade total överlevnad, progressionsfri överlevnad, PSA-svar och tumorsvar. Demografi och sjukdomsegenskaper var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Vid baslinjen var den totala medianåldern 70 år, 95 % av patienterna hade en ECOG-funktionsstatus på 0 till 1 och medianvärdet av Gleasonsumman var 8. 61 % av patienterna behandlades tidigare med ett AR-riktat medel efter att tidigare behandlats med docetaxel.

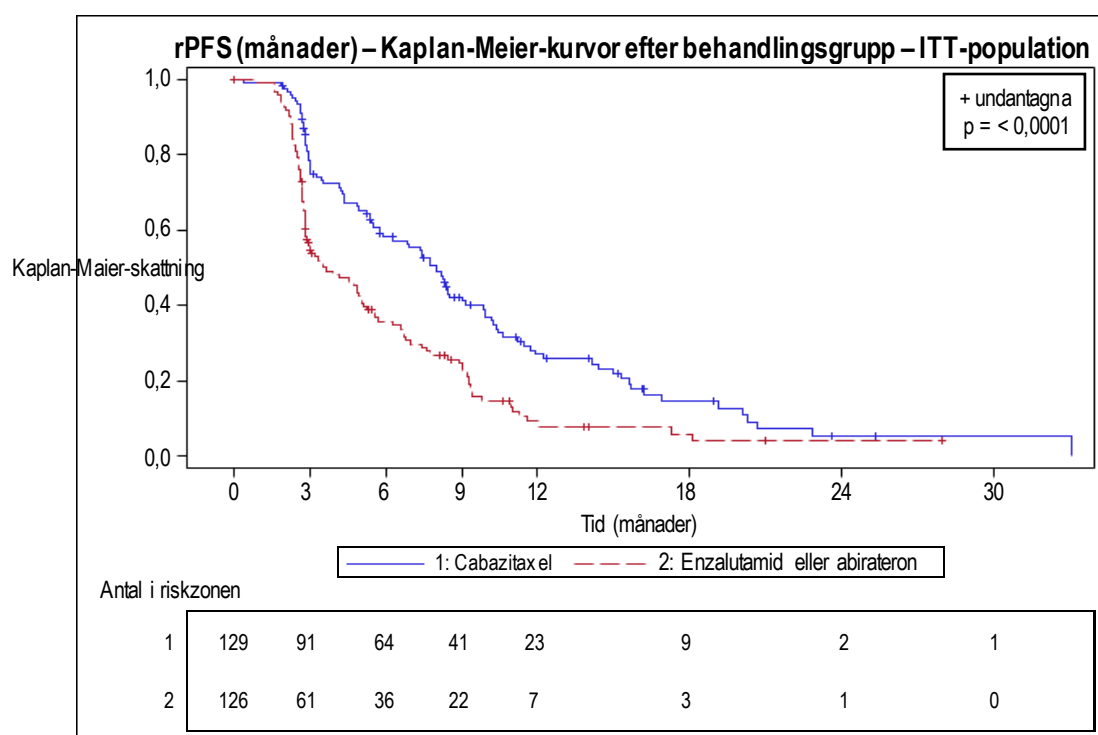
Studien nådde sin primära ändpunkt: rPFS var signifikant längre med cabazitaxel jämfört med ett AR-riktat läkemedel (8,0 månader jämfört med 3,7 månader), med en 46 % reduktion av risken för radiologiskt verifierad progression jämfört med ett AR-riktat läkemedel (se tabell 6 och figur 2).



Tabell 6 – Effekt av cabazitaxel i CARD-studien för behandling av patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (intent-to-treat-analys) – radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS)

	Cabazitaxel + prednison/prednisolon + G-CSF n = 129	AR-riktat medel: abirateron + prednison/prednisolon eller enzalutamid n = 126
Antal händelser vid brytdatumet (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
rPFS i median (månader) (95 % KI)	8,0 (5,7 till 9,2)	3,7 (2,8 till 5,1)
Hazard ratio (HR) (95 % KI)	0,54 (0,40 till 0,73)	
p-värde <sup>1</sup>	< 0,0001	

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



Skalstrecken indikerar undantagna data.

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

Planerade subgruppsanalyser för rPFS baserat på stratifieringsfaktorer vid randomisering gav ett hazard ratio på 0,61 (95 % KI: 0,39 till 0,96) hos patienterna som tidigare fått ett AR-riktat läkemedel före docetaxel och ett hazard ratio på 0,48 (95 % KI: 0,32 till 0,70) hos patienterna som tidigare fått ett AR-riktat läkemedel efter docetaxel.

Cabazitaxel var statistiskt överlägset de AR-riktade komparatorerna för var och en av de alfaskyddade viktiga sekundära ändpunkterna, inklusive total överlevnad (13,6 månader för cabazitaxelgruppen jämfört med 11,0 månader för gruppen som fick ett AR-riktat medel, HR 0,64, 95 % KI: 0,46 till 0,89;  $p = 0,008$ ), progressionsfri överlevnad (4,4 månader för cabazitaxelgruppen jämfört med 2,7 månader för gruppen som fick ett AR-riktat medel, HR 0,52; 95 % KI: 0,40 till 0,68), bekräftat PSA-svar (36,3 % för cabazitaxelgruppen jämfört med 14,3 % för gruppen som fick ett AR-riktat medel,  $p = 0,0003$ ) och bästa tumorsvar (36,5 % för cabazitaxelgruppen jämfört med 11,5 % för gruppen som fick ett AR-riktat medel,  $p = 0,004$ ).

Den säkerhetsprofil för cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> som observerades i CARD-studien var likvärdig med den som observerades i TROPIC- och PROSELICA-studierna (se avsnitt 4.8). Incidensen av grad  $\geq 3$ -biverkningar var 53,2 % i cabazitaxelgruppen jämfört med 46,0 % i gruppen som fick ett AR-riktat medel. Incidensen av allvarliga grad  $\geq 3$ -biverkningar var 31,7 % i cabazitaxelgruppen jämfört med 37,1 % i gruppen som fick ett AR-riktat medel. Incidensen av patienter som permanent avbröt studiebehandlingen på grund av biverkningar var 19,8 % i cabazitaxelgruppen jämfört med 8,1 % i gruppen som fick ett AR-riktat medel. Incidensen av patienter med en biverkning som ledde till dödlig utgång var 5,6 % i cabazitaxelgruppen jämfört med 10,5 % i gruppen som fick ett AR-riktat medel.

### Pediatrik population

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

Cabazitaxel utvärderades i en öppen multicenter-, fas 1/2-studie med totalt 39 pediatrika patienter (i åldrarna 4 till 18 år i fas 1-delen och mellan 3 och 16 år i fas 2-delen av studien). I fas 2 visade inte cabazitaxel någon effekt som monoterapi i dosen 30 mg/m<sup>2</sup> hos den pediatrika populationen med återkommande eller refraktärt ponsgliom (DIPG, Diffuse intrinsic pontine glioma) och höggradigt gliom (HGG).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

En populationskinetisk analys utfördes hos 170 patienter inkluderande patienter med avancerade solida tumörer (n = 69), metastaserad bröstcancer (n = 34) och metastaserad prostatacancer (n = 67). Dessa patienter fick 10 till 30 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxel varje vecka eller var tredje vecka.

### Absorption

Efter en timmes intravenös infusion med 25 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxel hos patienter med metastaserad prostatacancer (n = 67) var C<sub>max</sub> 226 ng/ml (variationskoefficient (CV): 107 %) och uppnåddes i slutet av entimmesinfusionen (T<sub>max</sub>). Medelvärde för AUC var 991 ng·h/ml (CV: 34 %). Ingen större avvikelse i dosproportionaliteten observerades från 10 till 30 mg/m<sup>2</sup> hos patienter med avancerade solida tumörer (n = 126).

### Distribution

Distributionsvolymen (V<sub>ss</sub>) var 4 870 l (2 640 l/m<sup>2</sup> för en patient med en mediankroppsytta på 1,84 m<sup>2</sup>) vid steady state. *In vitro* är bindningen av cabazitaxel till humana serumproteiner 89–92 % och var inte mättnadsbar upp till 50 000 ng/ml, vilket täcker den maximala koncentrationen man sett i kliniska studier. Cabazitaxel binds främst till humant serumalbumin (82 %) och lipoproteiner (87,9 % för HDL, 69,8 % för LDL och 55,8 % för VLDL). Blod-till-plasmakoncentrationsförhållandet i humant blod *in vitro* sträckte sig från 0,90 till 0,99, vilket indikerar att cabazitaxel distribuerades likvärdigt mellan blod och plasma.

### Metabolism

Cabazitaxel metaboliseras framför allt i levern (> 95 %), främst via CYP3A-isoenzymer (80–90 %). Cabazitaxel är det ämne som främst cirkulerar i humanplasma. Sju metaboliter har detekterats i plasma (varav 3 aktiva metaboliter som härrör från *O*-demetylering), varav den främsta svarar för 5 % av exponeringen. Omkring 20 metaboliter av cabazitaxel utsöndras genom urin och avföring. Grundat på *in vitro*-studier är den potentiella risken för inhibering av cabazitaxel, vid kliniskt relevanta koncentrationer, möjlig hos läkemedel som främst är substrat för CYP3A. En klinisk studie har dock visat att cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> administrerat som en 1-timmes infusion) inte påverkade plasmanivåerna av midazolam, ett testsubstrat för CYP3A. Vid terapeutiska doser förväntas inte att samtidig administrering med CYP3A-substrat och cabazitaxel har någon klinisk påverkan. Det finns ingen potentiell risk för inhibering av läkemedel som är substrat för andra CYP-enzymmer (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 och 2D6) och ingen möjlig risk för att cabazitaxel inducerar

läkemedel som är substrat för CYP1A, CYP2C9 och CYP3A. Cabazitaxel hindrade inte den huvudsakliga biotransformationsvägen av warfarin till 7-hydroxiwarfarin *in vitro*, vilken medieras via CYP2C9. Ingen farmakokinetisk interaktion mellan cabazitaxel och warfarin förväntas *in vivo*. *In vitro* hämmade inte cabazitaxel de multiläkemedelsresistenta proteinerna MRP1 eller MRP2 eller den organiska katjontransportören (OCT1). Cabazitaxel hämmade transporten av P-glykoprotein (PgP) (digoxin, vinblastin), bröstcancerresistenta proteiner (BCRP) (metotrexat) och den organiska anjontransporterande polypeptiden (OATP1B3) (CCK8) vid koncentrationer på minst 15 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Cabazitaxel inhiberade transporten av OATP1B1 (östradiol-17 $\beta$ -glukuronid) vid koncentrationer endast 5 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Risken för interaktion med substrat för MRP, OCT1, PgP, BCRP och OATP1B3 är osannolik *in vivo* vid dosen 25 mg/m<sup>2</sup>. Risken för interaktion med OATP1B1-transportören är möjlig, särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionen (se avsnitt 4.5).

### Eliminering

Efter 1 timmes intravenös infusion av [<sup>14</sup>C]-cabazitaxel vid 25 mg/m<sup>2</sup> hos patienter eliminerades cirka 80 % av den administrerade dosen inom 2 veckor. Cabazitaxel utsöndras främst i avföringen som flertalet metaboliter (76 % av dosen); medan renal utsöndring av cabazitaxel och metaboliter står för mindre än 4 % av dosen (2,3 % som oförändrat läkemedel i urinen).

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

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

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

#### *Barn*

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

### *Leverfunktionsnedsättning*

Cabazitaxel elimineras främst genom levermetabolism. I en studie av 43 cancerpatienter med nedsatt leverfunktion sågs ingen påverkan av lätt (totalt bilirubin > 1 till  $\leq$  1,5 gånger det övre normalvärdet ULN eller ASAT > 1,5 gånger ULN) eller måttligt (totalt bilirubin > 1,5 till  $\leq$  3,0 gånger det övre normalvärdet ULN) nedsatt leverfunktion vad gäller cabazitaxels farmakokinetik. Den högsta tolererade dosen (MTD) cabazitaxel var 20 respektive 15 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

### *Njurfunktionsnedsättning*

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med cabazitaxel.

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

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

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

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

#### Miljöriskbedömning

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80 (E433)

Vattenfri etanol (E1510)

Citronsyra (E330)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. PVC-infusionsbehållare eller polyuretaninfusionsset ska inte användas för beredning eller administrering av infusionslösningen.

## 6.3 Hållbarhet

### Oöppnad injektionsflaska

3 år

### När injektionsflaskan har öppnats

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 4 veckor vid 2–8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om inte läkemedlet används omedelbart är förvaringstiderna och -förhållandena under användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

### När läkemedlet har tillsatts i infusionsbehållaren

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har påvisats i PVC-fria infusionsbehållare under 14 dagar vid 2–8 °C och i 48 timmar vid 25 °C (inklusive infusionstid av 1 timme). Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om inte läkemedlet används omedelbart är förvaringstiderna och -förhållandena under användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade förhållanden.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

## 6.5 Förpackningstyp och inne håll

Injektionsflaska av klar glas med halobutylgummipropp, en aluminiumförsegling och ett avtagbart plastlock och som innehåller 3 ml koncentrat. Förpackningsstorlekar om en injektionsflaska och tio injektionsflaskor finns. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Cabazitaxel ska endast beredas och administreras av personal tränad på att hantera cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera läkemedlet. Som för alla antineoplastiska ämnen ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av cabazitaxellösningar. Beakta användning av inneslutningsanordningar, personlig skyddsutrustning (t.ex. handskar) och beredningsprocedurer. Om cabazitaxel under något steg av hanteringen kommer i kontakt med huden ska du omedelbart och noggrant tvätta dig med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor ska du omedelbart och noggrant skölja med rikliga mängder vatten.

### Beredning av bruksfärdig infusionslösning

Använd INTE andra cabazitaxelläkemedel som består av 2 injektionsflaskor (koncentrat och lösningsmedel) med Cabazitaxel Mylan 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, som endast innehåller 1 injektionsflaska med 3 ml (60 mg/3 ml).

**Cabazitaxel Mylan 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående beredning med ett lösningsmedel och är redo att tillsättas i infusionslösningen.**

### Steg 1

Om injektionsflaskorna förvaras kylda ska du låta det erforderliga antalet injektionsflaskor med cabazitaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning stå i 20–25 °C i 5 minuter före användning. Fler än en injektionsflaska med cabazitaxel 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få den dos som krävs för patienten. Dra upp den erforderliga mängden

cabazitaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning aseptiskt med en kalibrerad spruta med en 21 G-nål. Exempel: En dos på 45 mg cabazitaxel kräver 2,25 ml Cabazitaxel Mylan. Använd inte hela innehållet i injektionsflaskan direkt utan kontroll över volymen eftersom det kan föreligga en relevant överfyllning.

**En ml av läkemedlet innehåller 20 mg cabazitaxel.**

#### Steg 2

Den erforderliga volymen cabazitaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning måste injiceras i en steril PVC-fri behållare med antingen 5 % glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för infusion. Koncentrationen av infusionslösningen ska vara mellan 0,10 mg/ml och 0,26 mg/ml.

#### Steg 3

Ta bort sprutan och blanda innehållet i infusionspåsen eller -flaskan manuellt med en gungande rörelse.

#### Steg 4

Som med alla parenterala produkter ska den resulterande infusionslösningen inspekteras innan den används. Eftersom infusionslösningen är övermättad kan den kristalliseras över tid. I så fall får inte lösningen användas, utan måste kasseras.

Infusionslösningen ska användas omedelbart. Förvaringstiden under användning kan emellertid vara längre under de specifika förhållanden som nämns i avsnitt 6.3.

Ett filter i slangen med en nominell porstorlek på 0,22 mikrometer (kallas även 0,2 mikrometer) rekommenderas under administreringen.

Använd inte PVC-infusionsbehållare eller polyuretaninfusionsset för beredning eller administrering av cabazitaxel.

Cabazitaxel får inte blandas med några andra läkemedel än de som nämns.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Sverige

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

40165

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

Datum för det första godkännandet: 13.9.2022

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

10.11.2022