PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel Medical Valley 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml av koncentratet innehåller 40 mg cabazitaxel.
En injektionsflaska med 1,5 ml (nominell volym) koncentrat innehåller 60 mg cabazitaxel.
Efter den första spädningen med all spädningsvätska innehåller varje ml lösning 10 mg cabazitaxel.

Observera: Både Cabazitaxel Medical Valley 60 mg/1,5 ml injektionsflaska med koncentrat (fyllnadsvolym: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) och injektionsflaskan med spädningsvätska (fyllnadsvolym: 5,67 ml) innehåller en överfyllnad för att kompensera för vätskeförluster under beredning. Denna överfyllnad försäkrar att man efter spädning med HELA innehållet av den medföljande spädningsvätskan, erhåller en lösning som innehåller 10 mg/ml cabazitaxel.

Hjälpämne(n) med känd effekt
Polysorbat 80 (E433) 1,56 g i varje 60 mg injektionsflaska med koncentrat vilket motsvarar 1,04 g/ml (se avsnitt 4.4).

En injektionsflaska med spädningsvätska innehåller 573,3 mg 96 %-ig etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

Koncentratet är en klar, färglös till ljusgul, trögflytande lösning, praktiskt taget fri från partiklar.

Spädningsvätskan är en klar och färglös lösning, praktiskt taget fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Användningen av Cabazitaxel Medical Valley 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 (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 Medical Valley är 25 mg/m^2 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 ≥ 3 neutropeni (mer än en vecka) trots adekvat behandling inklusive G-CSF	Avvakta behandling tills neutrofilvärdet är > 1500 celler/mm^3, reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m^2 till 20 mg/m^2.
Febril neutropeni eller neutropen infektion	Avvakta behandling tills förbättring eller total symptomregress och tills neutrofilvärdet är > 1500 celler/mm^3, reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m^2 till 20 mg/m^2.
Grad ≥ 3 diarré eller ihållande diarré trots adekvat behandling, inklusive vätske- och elektrolytersättning	Avvakta behandling tills förbättring eller total symptomregress, reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m^2 till 20 mg/m^2.
Grad > 2 perifer neuropati	Avvakta behandling tills förbättring, reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m^2 till 20 mg/m^2.

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med leverfunktionsnedsättning

Cabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av cabazitaxel ska minskas till 20 mg/m^2 hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1 till ≤ 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 ≤ 3,0 gånger ULN), är den högsta tolererbara dosen (MTD) 15 mg/m^2. Om behandling planeras för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska dosen av cabazitaxel inte överskrida 15 mg/m^2. 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 (CLCR < 15 ml/min/1,73 m^2), ska på grund av deras tillstånd och med den begränsade mängd data som finns tillgänglig behandlas med försiktighet och övervakas noggrant under behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre
Ingen dosjustering rekommenderas vid användning av 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).

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

Administreringssätt
Cabazitaxel Medical Valley 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 Medical Valley 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 polysorbat 80 eller mot något av hjälpämnena som anges i avsnitt 6.1.
- Neutrofilantal lägre än 1500/mm^3.
- Gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 x ULN).
- Samtidig vaccination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner
Alla patienter ska premedicineras innan initiering av cabazitaxel-infusion (se avsnitt 4.2).
Patienter ska observeras noga med avseende på överkänslighetsreaktioner, särskilt under första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan uppträda inom några minuter efter att infusionen med 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 Medical Valley (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 ≥ 1500/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 grad ≥ 3 (se avsnitt 4.2). Om patienter blir illamående eller kräks kan de behandlas med vanlig antiemetika.

Risk för allvarliga gastrointestinala reaktioner

Gastrointestinal (GI) blödning och perforation, tarmvred, kolit, med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med 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, trombocytaggregationshämmande behandling eller antikoagulationsbehandling och patienter med en tidigare anamnes på strålbehandling av bäckenet eller gastrointestinal sjukdom som sår och blödning.

Perifer neuropati

Fall av perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati (t.ex. parestesi, dysestesi) och perifer motorisk neuropati har observerats hos patienter som erhållit 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 mg/m^2 till 20 mg/m^2 vid kvarvarande perifer neuropati grad ≥ 2 (se avsnitt 4.2).

Anemi

Anemi har observerats hos patienter som erhållit 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 g/dl och nödvändiga åtgärder bör vidtas om kliniskt behov finns.

Risk för njursvikt

Njurpåverkan har rapporterats i samband med sepsis, allvarlig uttorkning pga. 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 ≥ 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 noga övervägas.

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion
Behandling med 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 ≤ 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
Varje injektionsflaska med spädningsvätska innehåller 573 mg alkohol (etanol). Mängden alkohol i en dos av detta läkemedel motsvarar mindre än 11 ml öl eller 5 ml vin. Den lilla mängd alkohol i detta läkemedel kommer inte att ha några märkbara effekter. Särskilda försiktighetsåtgärder måste dock tas i beaktande av högriskgrupper som patienter med leversjukdom, epilepsi och patienter med en historia av alkoholism.

Polysorbat 80 (E433)
Detta läkemedel innehåller 1,56 g polysorbat 80 i varje 60 mg injektionsflaska med koncentrat vilket motsvarar 1,04 g/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Polysorbater kan ha kardiovaskulära effekter (hypotension/kardiell depression). För att minimera risken för kardiovaskulära effekter bör man överväga att sänka infusionshastigheten.
Risken för QT-förlängning och torsades de pointes med polysorbat måste beaktas vid samtidig användning med läkemedel som förlänger QT/QTc-intervallet eller hos patienter med medfött syndrom.

Preventivmetod
Män ska använda preventivmetoder under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling med cabazitaxel (se avsnitt 4.6).

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, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 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 transportproteinet OATP1B1, Organic anion transporting peptide. Det finns en möjlig risk för interaktion med OATP1B1 substrat (t.ex. statiner, valsartan, repaglinid), särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionens avslut. Ett tidsintervall på 12 timmar innan infusion och minst tre timmar efter avslutad infusion rekommenderas innan administrering av OATP1B1 substrat.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetod
På grund av den genotoxiska risken med cabazitaxel (se avsnitt 5.3) ska män använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling med cabazitaxel.

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 exponerats.

Cabazitaxel är inte avsett för användning till kvinnor.

Amning
Tillgängliga farmakokinetiska data från djurstudier har visat att cabazitaxel och dess metaboliter utsöndras i modersmjölk (se avsnitt 5.3).

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 genom en aneugen mekanism och klasseffekt på fertilitet i djurstudier kan påverkan på manlig fertilitet inte uteslutas hos människa.
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 en måttlig påverkan 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 metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som behandlats med 25 mg/m^2 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 ≥ 3 biverkningarna förekommande hos minst 5 % av patienterna var neutropeni (73,1 %), leukopeni (59,5 %), anemi (12,0 %), febril neutropeni (8,0 %) och diarré (4,7 %).

Utsättning av läkemedel pga. biverkningar 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. Den vanligaste biverkningarna (> 1,0 %) som ledde till att 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 ≥ 3 = G ≥ 3). Frekvenserna baseras på alla grader och är definierade som: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

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

Organklass	**Biverkningar**	**Alla grader n (%)**			**Grad ≥ 3 n (%)**
		Mycket vanliga	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	
	Cystit		22 (2,0)		2 (0,2)
	Övre luftvägsinfektion		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidainfektion		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni[a]*	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anaemi[a]	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeni[a]	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopeni[a]	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	Sömnlöshet		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
	Smakstörningar		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
Öron och balansorgan	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Hjärtat*	Förmaksflimmer		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Blodkärl	Hypotension		38 (3,5)		5 (0,5)
	Djup ventrombos		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertension		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatisk hypotension			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Rodnad		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Vallningar			9 (0,8)	0
Andningsvägar, bröstkorg 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)
	Diarré	460 (42,1)			51 (4,7)

Organklass	**Biverkningar**	**Alla grader n (%)**			**Grad ≥ 3 n (%)**
		Mycket vanliga	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	
Magtarmkanalen	Illamående	347 (31,8)			14 (1,3)
	Kräkningar	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)
	Hemorrojder		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	Alopecia		80 (7,3)		0
	Torr hud		23 (2,1)		0
	Erytem			8 (0,7)	0
	Nagelbesvär		18 (1,6)		0
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)
	Muskuloskeletal bröstsmärta		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskelsvaghet		31 (2,8)		1 (0,2)
	Flanksmärta		17 (1,6)		5 (0,5)
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt		21 (1,9)		14 (1,3)
	Njursvikt			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuri		52 (4,8)		0
	Renal kolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuri	205 (18,8)			33 (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)
Reproduktions-organ och bröstkörtel	Bäckensmärta		20 (1,8)		5 (0,5)
	Trötthet	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteni	227 (20,8)			32 (2,9)
	Feber		90 (8,2)		5 (0,5)

Organklass	**Biverkningar**	**Alla grader n (%)**			**Grad ≥ 3 n (%)**
		Mycket vanliga	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrations-stället	Perifert ödem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Slemhinne-inflammation		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Smärta		36 (3,3)		7 (0,6)
	Bröstsmärta		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödem			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Frossa		12 (1,1)		0
	Sjukdomskänsla		21 (1,9)		0
Undersökningar	Viktminskning		81 (7,4)		0
	Ökade nivåer av aspartataamino-transferas		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminasstegring			7 (0,6)	1 (< 0,1)

[a] 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 ≥ 3 neutropeni baserad på laboratoriedata varierade mellan 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 grad ≥ 3 febril neutropeni från 3,2 % till 8,6 %. Neutropena komplikationer (inklusive febril neutropeni, neutropena infektioner/sepsis och neutropen kolit) vilka i några fall resulterade i dödsfall, rapporterades hos 4,0% av patienterna när primär G-CSF-profylax användes och hos 12,8 % av övriga patienterna.

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

Hematuri
Hematuri (alla grader) observerades hos 18,8 % vid dosen 25 mg/m^2 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 ≥ 3 anemi samt ökade nivåer ASAT, ALAT och bilirubin baserat 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 rapporterts med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) (se avsnitt 4.4).

Påverkan på njurar och urinvägar
Strålningsinducerad cystit (”radiation recall fenomen”) inklusive hemorragisk cystit, rapporterades som mindre vanliga biverkningar.

Pediatrisk population
Se avsnitt 4.2.

Speciella patientgrupper

Äldre
Av de 1092 patienter som behandlades med cabazitaxel 25 mg/m^2 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 ≥ 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 ≥ 3 neutropeni och febril neutropeni rapporterades med de största skillnaderna mellan båda åldersgrupperna (14 % respektive 4 % högre frekvens hos patienter ≥ 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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 erhålla terapeutiskt G-CSF så snart som möjligt efter att överdoseringen upptäckts. Övriga adekvata symtomatiska åtgärder bör initieras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism
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 mikorotubuli medan det samtidigt hämmar dess demontering. Detta leder till stabilisering av mikrotubuli vilket resulterar i en hämning av cellfunktioner i mitos- och interfas.

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 kastrationsresistent metastatisk prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxel.

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

Totalt 755 patienter randomiserades till att få antingen cabazitaxel 25 mg/m^2 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^2 intravenöst var tredje vecka under maximalt 10 cykler tillsammans med peroralt prednison eller prednisolon 10 mg dagligen (n=377).

Denna studie inkluderade patienter över 18 år med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer antingen mätbar via RECIST-kriterierna eller icke mätbar sjukdom med ökande PSA nivåer eller framträdande av nya lesioner och med utförandestatus 0 till 2 enligt ”Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) Patienterna skulle ha neutrofiler > 1500/mm^3, blodplättar > 100 000/mm^3, hemoglobin > 10 g/dl, kreatinin < 1,5 x ULN, totalbilirubin < 1 x ULN samt ASAT och ALAT < 1,5 x ULN.

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

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

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

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

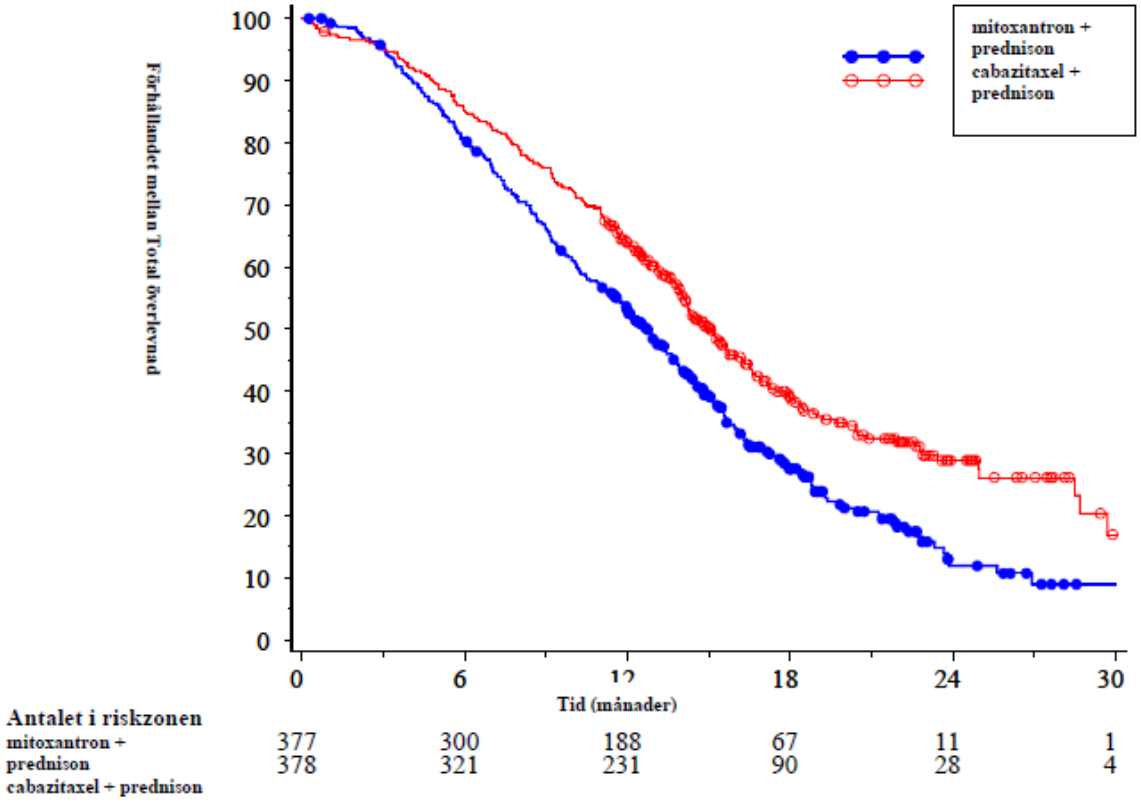
En subgrupp med 59 patienter fick en kumulativ dos av docetaxel på < 225 mg/m^2 innan (29 patienter i cabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR (95% KI) 0,96 (0,49-1,86)).

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

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

[1]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 fanns en förbättring i PFS i cabazitaxel-armen jämfört med mitoxantron-armen, 2,8 (2,4-3,0) månader jämfört med 1,4 (1,4-1,7), HR (95% KI) 0,74 (0,64-0,86), p < 0,0001.

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

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

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

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

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

Tabell 4 - Total överlevnad i studie EFC11785, cabazitaxel 25 mg/m^2 armen jämfört med cabazitaxel 20 mg/m^2 armen (Intent-to–treat analys) – Effekt är primärt effektmått

	CBZ20+PRED n=598	**CBZ25+PRED n=602**
Total överlevnad		
Antal dödsfall, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83 2 %)
Median överlevnad (95% KI) (månader)	13,4 (12,19 till 14,88)	14,5 (13,47 till 15,28)
Hazard Ratio[a]		
versus CBZ25+PRED	1,024	-
1-sidig 98,89 % UCI	1,184	-
1-sidig 95 % LCI	0,922	-

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m^2, CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m^2, PRED=Prednison/Prednisolon
KI=konfidensintervall, LCI=nedre gräns i konfidensintervallet, UCI=övre gräns i konfidensintervallet
[a] Hazard ratio uppskattat genom användandet av ”Cox Proportional Hazards regression modell”. Ett hazard ratio < 1 indikerar en lägre risk med cabazitaxel 20 mg/m^2 jämfört med 25 mg/m^2.

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

Tabell 5 – Summering av säkerhetsdata för cabazitaxel 25 mg/m^2 armen jämfört med cabazitaxel 20 mg/m^2 armen i studie EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Median antal cykler/ median behandlingstid	6/ 18 veckor	7/ 21 veckor
Antal patienter med dosreduktion n (%)	Från 20 till 15 mg/m^2: 58 (10,0 %) Från 15 till 12 mg/m^2: 9 (1,6 %)	Från 25 till 20 mg/m^2: 128 (21,5 %) Från 20 till 15 mg/m^2: 19 (3,2 %) Från 15 till 12 mg/m^2: 1 (0,2 %)
Alla grader av biverkningar[a] (%)		
Diarré	30,7	39,8
Illamående	24,5	32,1
Fatigue	24,7	27,1

Hematuri	14,1	20,8
Asteni	15,3	19,7
Minskad aptit	13,1	18,5
Kräkningar	14,5	18,2
Förstoppning	17,6	18,0
Ryggsmärta	11,0	13,9
Klinisk neutropeni	3,1	10,9
Urinvägsinfektion	6,9	10,8
Perifer sensorisk neuropati	6,6	10,6
Dysgeusi	7,1	10,6
Grad ≥ 3 biverkningar[b] (%)		
Klinisk neutropeni	2,4	9,6
Febril neutropeni	2,1	9,2
Hematologiska avvikelser[c] (%)		
Grad ≥ 3 neutropeni	41,8	73,3
Grad ≥ 3 anemi	9,9	13,7
Grad ≥ 3 trombocytopeni	2,6	4,2

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m^2, CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m^2, PRED=Prednison/Prednisolon
a Alla grader biverkningar med en incidens högre än 10 %
b Grad ≥ 3 biverkningar med en incidens högre än 5 %
c Baserat på laboratorievärden

I en prospektiv, multinationell, randomiserad, aktivt kontrollerad och öppen fas IV-studie (LPS14201/CARD-studie) randomiserades 255 patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), som tidigare behandlats i valfri ordning med en docetaxelbehandling och med ett AR-riktat läkemedel (abirateron eller enzalutamid, med sjukdomsprogression inom 12 månader efter behandlingsstart) till att få antingen cabazitaxel 25 mg/m^2 var tredje vecka plus prednison/prednisolon 10 mg dagligen (n = 129) eller AR-riktade läkemedel (abirateron 1000 mg en gång dagligen plus prednison/prednisolon 5 mg två gånger dagligen eller enzalutamid 160 mg en gång dagligen) (n = 126). Radiologiskt verifierad progressionsfri överlevnad (rPFS) som definierats av Prostatacancer Working Group-2 (PCWG2) var den primära slutpunkten. Sekundära slutpunkter inkluderade total överlevnad, progressionsfri överlevnad, PSA-respons och tumörrespons. Demografi och sjukdomsegenskaper balanserades mellan behandlingsarmarna. Vid baslinjen var den totala medianåldern 70 år, 95 % av patienterna hade en ECOG PS på 0 till 1 och medianvärdet av Gleasonsumman var 8. Sextio procent (61 %) av patienterna behandlades tidigare med ett AR-riktat medel efter att tidigare behandlats med docetaxel.

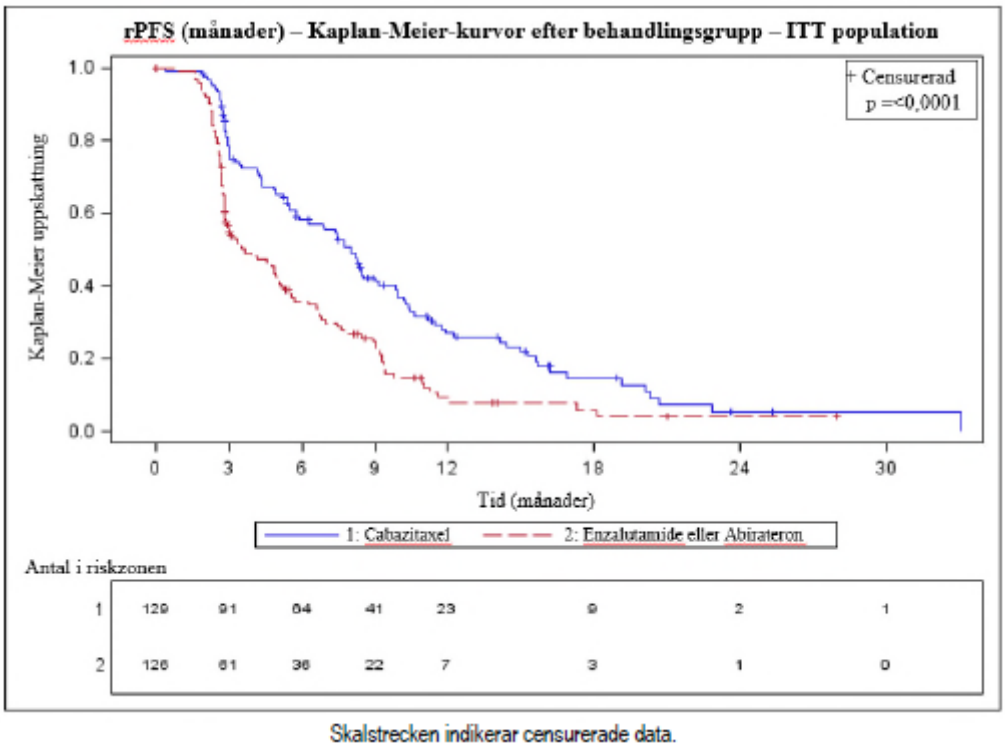
Studien nådde sin primära slutpunkt: rPFS var signifikant längre med cabazitaxel jämfört med AR-riktat läkemedel (8,0 månader respektive 3,7 månader), med en 46 % reduktion av risken för radiografisk progression jämfört med AR-riktat läkemedel (se tabell 6 och figur 2).

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

	cabazitaxel + prednison/prednisolon + G-CSF n=129	AR-riktat läkemedel: Abirateron + prednison/prednisolon eller Enzalutamid n=126
Antal händelser vid slutdatumet (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Medianvärde rPFS (månader) (95% KI)	8,0 (5,7 till 9,2)	3,7 (2,8 till 5,1)
Riskförhållande (HR) (95% KI)	0,54 (0,40 till 0,73)	
p-värde[1]	< 0,0001	

[1]stratifierat log-rank-test, signifikanströskel = 0,05

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



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

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

Säkerhetsprofilen för cabazitaxel 25 mg/m^2 observerad i CARD-studien var likvärdig med den som observerades i TROPIC- och PROSELICA-studier (se avsnitt 4.8). Förekomsten av grad ≥ 3 biverkningar var 53,2 % i cabazitaxel-armen jämfört med 46,0 % i den AR-riktade läkemedelsarmen.

Förekomsten av grad ≥ 3 allvarliga biverkningar var 31,7 % i cabazitaxel-armen jämfört med 37,1 % i AR-riktade läkemedelsarmen. Förekomsten av patienter som permanent avbröt studiebehandlingen på grund av biverkningar var 19,8 % i cabazitaxel-armen jämfört med 8,1 % i AR-riktade läkemedelsarmen. Förekomsten av patienter som hade en biverkning som ledde till dödlig utgång var 5,6 % i cabazitaxel-armen jämfört med 10,5 % i den AR-riktade läkemedelsarmen.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för cabazitaxel för alla grupper av den pediatriska populationen för indikationen prostatacancer (se avsnitt 4.2 för information angående pediatrisk användning).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption
Efter 1 timmes intravenös infusion med 25 mg/m^2 cabazitaxel hos patienter med metastatisk prostatacancer (n=67), var C_{max} 226 ng/ml (variationskoefficient (CV): 107 %) och nåddes i slutet av 1-timmes infusionen (T_{max}). Medelvärdet för AUC var 991 ng.h/ml (CV: 34 %).
Ingen större avvikelse i dosproportionaliteten observerades från 10 till 30 mg/m^2 hos patienter med avancerade solida tumörer (n=126).

Distribution
Distributionsvolymen (Vss) var 4870 l (2640 l/m^2 för en patient med en median kroppsyta på 1,84 m^2) 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-plasma koncentrationsförhållandet i humant blod *in vitro* sträckte sig från 0,90 till 0,99 vilket indikerar att cabazitaxel var likvärdigt distribuerat 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 genom 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^2 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 ingen potentiell risk för inhibering av läkemedel som är substrat för andra CYP enzymer (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 och 2D6) och ingen möjlig risk för att cabazitaxel inducerar läkemedel som är substrat av 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 cabazitaxel inte Multidrog-Resistenta Proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller Organiska Katjon transportörer (OCT1). Cabazitaxel hämmade transporten av P-glykoproteiner (PgP) (digoxin, vinblastin), Bröstcancer-Resistenta- Proteiner (BCRP) (metotrexate) och Organiska Anjon Transport Polypeptider (OATP1B3) (CCK8) vid koncentrationer på minst 15 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Den inhiberade transporten av OATP1B1 (östradiol-17β-glukuronid) vid koncentrationer endast 5 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Risken för interaktion med substrat med MRP, OCT1, PgP, BCRP och OATP1B3 är därför osannolik *in vivo* med dosen 25 mg/m^2. Risken för interaktion med OATP1B1 transportörer är möjlig, särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionen (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter 1 timmes intravenös infusion med 14C-märkt cabazitaxel vid dosen 25 mg/m^2 hos patienter var ungefär 80 % av den administrerade dosen eliminerad 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 oförändrad medicinsk produkt i urinen). Cabazitaxel har hög plasmaclearance på 48,5 l/h (26,4 l/h/m^2 hos en patient med en median kroppsyta på 1,84 m^2) och en lång terminal halveringstid på 95 timmar.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter

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

Barn

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

Leverfunktionsnedsättning

Cabazitaxel elimineras främst genom levermetabolism.

I en studie på 43 cancerpatienter med nedsatt leverfunktion sågs ingen påverkan av lätt (totalt bilirubin > 1 till ≤ 1,5 gånger det övre normalvärdet ULN eller ASAT > 1,5 gånger ULN) eller måttligt (totalt bilirubin > 1,5 till ≤ 3,0 gånger det övre normalvärdet ULN) nedsatt leverfunktion vad gäller cabazitaxels farmakokinetik. Den högsta tolererade dosen (MTD) var 20 respektive 15 mg/m^2.

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.

Njurfunktionsnedsättning

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

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 arteriolär/periarteriolär nekros i levern, gallvägshyperplasi och/eller hepatocellulär nekros (se avsnitt 4.2).

Biverkningar som inte noterats i kliniska studier men sågs hos råttor under toxcitetsstudier vid exponering med upprepade doser vid högre nivåer än den kliniska exponeringen och med möjlig relevans till klinisk användning var ögonpåverkan karaktäriserad 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 reverese 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 (genom en aneugen mekanism) grundar sig på den farmakologiska aktiviteten av ämnet (inhibering av tubulindepolymerisation).

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 degeneration (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. Cabaxitaxel passerade placentabarriären hos råtta.

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

Koncentrat
Polysorbat 80 med små mängder citronsyra upp till pH 3,5 (i 5 % vattenlösning)

Spädningsvätska
Etanol 96 %
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
Koncentrat: 3 år
Spädningsvätska: 3 år

Efter den första spädningen av koncentrat med spädningsvätskan
Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 1 timme vid omgivande temperatur (15-30 °C). Ur en mikrobiologisk synvinkel ska blandningen användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringsförhållanden och förvaringstid användarens ansvar.

Efter final spädning i infusionspåsen/-flaskan
Kemisk och fysikalisk stabilitet av infusionslösningen har visats under 8 timmar vid omgivande temperatur (inkluderat 1 timmes infusionstid) och i 48 timmar under kylbetingelser (inkluderat 1 timmes infusionstid).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionen användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringsförhållanden och förvaringstid användarens ansvar och bör inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C såvida inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska former.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller en injektionsflaska med koncentrat och injektionsflaska med spädningsvätska:

- Koncentrat: 1,5 ml koncentrat i en 15 ml genomskinlig injektionsflaska av glas (typ 1) med en förslutning av klorbutylgummi förseglad med en aluminiumförslutning täckt med en “flip-off”-kapsyl av plast.

- Spädningsvätska: 4,5 ml spädningsvätska i en 15 ml genomskinlig injektionsflaska av glas (typ 1) med en förslutning av klorbutylgummi förseglad med en aluminiumförslutning täckt med en “flip-off”-kapsyl av plast.

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 cabazitaxel lösningar. Man ska tänka på användningen av säkerhetsutrustning, skyddsåtgärder för personal (t.ex. handskar) och beredningsanvisningar. Om cabazitaxel under något steg av hanteringen skulle komma i kontakt med huden, tvätta omedelbart och noggrant med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Späd alltid ut koncentratet till infusionslösning med **hela** mängden medföljande spädningsvätska innan det tillsätts till en infusionslösning.

Läs **HELA** detta avsnitt noga innan blandning och spädning. Cabazitaxel behöver **TVÅ** spädningar innan administrering. Följ beredningsanvisningarna bifogade nedan.

Följande spädningsprocess i 2 steg måste utföras aseptiskt för att bereda infusionslösningen.

Steg 1: Den första spädningen av koncentrat till infusionsvätska, lösning med den medföljande spädningsvätskan.

Steg 1.1

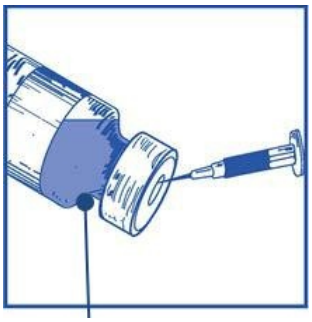
Inspektera injektionsflaskan med koncentrat och den medföljande spädningsvätskan. Lösningen med koncentrat och spädningsvätskan ska vara klar, praktiskt taget fri från partiklar.

Injektionsflaska med koncentrat (60 mg - 1,5 ml)

Injektionsflaska med lösningsvätska

Steg 1.2

Använd en spruta med en nål fastsatt och dra aseptiskt upp **hela** innehållet av den medföljande spädningsvätskan genom att delvis vända flaskan.



Injektionsflaska med lösningsvätska

Steg 1.3

Injicera **hela** innehållet i motsvarande injektionsflaska med koncentrat.

För att begränsa skumbildning så mycket som möjligt när man injicerar spädningsvätskan, rikta nålen mot insidan av väggen och injicera långsamt.

När den är beredd innehåller den färdiga lösningen cabazitaxel 10 mg/ml.

Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

Injektionsflaska med lösningsvätska

Steg 1.4

Ta bort sprutan och nålen och blanda försiktigt manuellt genom att vända flaskan upprepade gånger till man får en klar och homogen lösning. Det tar cirka 45 sekunder.

Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

Steg 1.5

Låt lösningen stå i ungefär 5 minuter och kontrollera sedan att lösningen är homogen, klar och praktiskt taget fri från partiklar.

Det är normalt att skummet kvarstår efter denna tidsperiod.

Detta resulterar i en lösning med koncentrat och spädningsvätska innehållande 10 mg/ml med cabazitaxel (med åtminstone 6 ml användbar volym). Den andra spädningen bör göras omedelbart (inom 1 timme) såsom beskrivs i Steg 2.

Mer än en injektionsflaska med lösningen innehållande koncentrat och spädningsvätska kan behövas för att ge den förskrivna dosen.

Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

<u>Steg 2: Den andra (finala) spädningen till infusionsvätska, lösning</u>

Steg 2.1

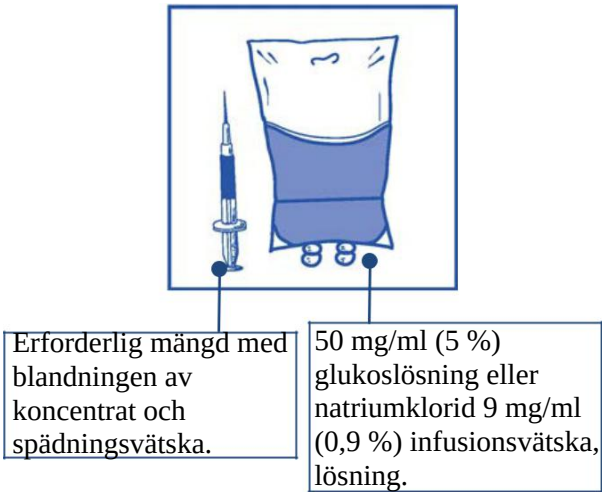
Dra aseptiskt upp den mängd som behövs av den blandade lösningen med koncentrat och spädningsvätska (10 mg/ml cabazitaxel), med en graderad spruta med en nål fastsatt. Som ett exempel, en dos på 45 mg Cabazitaxel Medical Valley kräver 4,5 ml av blandningen med koncentrat och spädningsvätska som är beredd enligt steg 1.

Eftersom skum kan finnas kvar på injektionsflaskans vägg efter beredningen enligt Steg 1 så är det att föredra att hålla sprutnålen i mitten när man drar upp innehållet.

Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

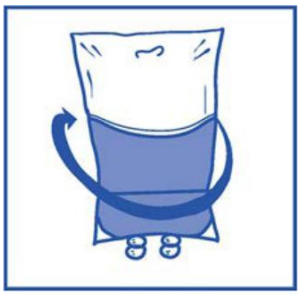
Steg 2.2

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



Steg 2.3

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



Steg 2.4

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

Infusionslösningen bör användas omedelbart. Förvaringstiden kan under vissa förhållanden vara längre, se avsnitt 6.3.
Ett filter med 0,22 mikrometer nominell porstorlek (kan också refereras till 0,2 mikrometer) rekommenderas under administrering.

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

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59078

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-12-22
Datum för förnyat godkännande: 2026-11-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-04