

3. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cabazitaxel "Ever Pharma", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31662

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cabazitaxel "Ever Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder cabazitaxelmonohydrat eller vandfrit cabazitaxel svarende til 10 mg cabazitaxel.

Hvert hætteglas med 4,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder cabazitaxelmonohydrat eller vandfrit cabazitaxel svarende til 45 mg cabazitaxel.

Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder cabazitaxelmonohydrat eller vandfrit cabazitaxel svarende til 50 mg cabazitaxel.

Hvert hætteglas med 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder cabazitaxelmonohydrat eller vandfrit cabazitaxel svarende til 60 mg cabazitaxel.

Cabazitaxel "Ever Pharma" 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder et overskud. Dette overskud sikrer, at der er et ekstraherbart volumen på 4,5 ml, 5 ml eller 6 ml indeholdende 10 mg/ml cabazitaxel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 197,5 mg ethanol.

Hvert hætteglas med 4,5 ml koncentrat indeholder 888,8 mg ethanol (19,75 % w/v).

Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 987,5 mg ethanol (19,75 % w/v).

Hvert hætteglas med 6 ml koncentrat indeholder 1185 mg ethanol (19,75 % w/v).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Koncentratet er en klar, let gul, olieagtig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cabazitaxel "Ever Pharma" i kombination med prednison eller prednisolon er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, der tidligere er blevet behandlet med et regime indeholdende docetaxel (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Brugen af Cabazitaxel "Ever Pharma" skal begrænses til sygehusafdelinger, der er specialiseret i administration af cytotoksiske stoffer, og det må kun administreres under supervision af en læge med erfaring I kemoterapi mod cancer. Faciliteter og udstyr til behandling af alvorlige allergiske reaktioner såsom hypotension og bronkospasme skal være til rådighed (se pkt. 4.4).

**Præmedicinering**

Det anbefalede præmedicineringsregime skal gives mindst 30 minutter før hver administration af Cabazitaxel "Ever Pharma" med følgende intravenøse lægemidler for at mindske risikoen for og sværheden af overfølsomhed:

* antihistamin (dexchlorpheniramin 5 mg eller diphenhydramin 25 mg eller tilsvarende),
* kortikosteroid (dexamethason 8 mg eller tilsvarende) og
* H2-antagonist (ranitidin eller tilsvarende) (se pkt. 4.4).

Antiemetisk profylakse anbefales og kan gives oralt eller intravenøst efter behov.

Under behandlingen skal det sikres, at patienten hydreres tilstrækkeligt for at forebygge komplikationer, såsom nyresvigt.

**Dosering**

Den anbefalede dosis af Cabazitaxel "Ever Pharma" er 25 mg/m2 administreret som 1 times intravenøs infusion hver 3. uge i kombination med oral administration af prednison eller prednisolon 10 mg dagligt under hele behandlingen.

Dosisjusteringer

Der bør foretages dosisændringer, hvis patienterne oplever følgende bivirkninger (grader refererer til fælles terminologiske kriterier for bivirkninger [CTCAE v4.0]):

Tabel 1 - Anbefalede dosisændringer som følge af bivirkninger hos patienter, som behandles med cabazitaxel

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkninger** | **Dosisændring** |
| Langvarig grad ≥ 3 neutropeni (længere end 1 uge) på trods af passende behandling, inklusive G-CSF | Udsæt behandlingen, indtil neutrofiltallet er > 1.500 celler/mm3, reducer derpå dosis af cabazitaxel fra 25 mg/m2 til 20 mg/m2. |
| Febril neutropeni eller neutropenisk infektion | Udsæt behandlingen indtil bedring eller ophør og indtil neutrofiltallet er > 1.500 celler/mm3. Reducer derpå dosis af cabazitaxel fra 25 mg/m2 til 20 mg/m2. |
| Grad ≥ 3 diarré eller vedvarende diarré på trods af hensigtsmæssig medicinering, inklusive væske og elektrolyterstatning | Udsæt behandlingen indtil bedring eller ophør og reducer derpå dosis af cabazitaxel fra 25 mg/m2 til 20 mg/m2. |
| Grad > 2 perifer neuropati | Udsæt behandling indtil der ses bedring, reducér derefter dosis af cabazitaxel fra 25 mg/m2 til 20 mg/m2. |

Hvis patienten fortsat oplever nogen af disse reaktioner ved 20 mg/m2, bør yderligere dosisreduktion til 15 mg/m2 eller seponering af Cabazitaxel "Ever Pharma" overvejes. Data for patienter, der får en dosis under 20 mg/m2, er begrænsede.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Cabazitaxel metaboliseres i udtalt grad i leveren. Patienter med let nedsat leverfunktion (totalbilirubin > 1 til ≤ 1,5 x øvre normalgrænse (ULN) eller aspartat-aminotransferase (ASAT) > 1,5 x ULN) skal have reduceret dosis af cabazitaxel til 20 mg/m2. Administration af cabazitaxel til patienter med let nedsat leverfunktion skal foretages med forsigtighed og under tæt monitorering af sikkerheden.

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 1,5 til ≤ 3,0 x ULN) var den maksimale tolererede dosis (MTD) 15 mg/m2. Hvis behandling af patienter med moderat nedsat leverfunktion planlægges, bør dosis af cabazitaxel ikke overstige 15 mg/m2. Der findes dog kun begrænsede data om effekten ved denne dosis.

Cabazitaxel bør ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 3 x ULN) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Cabazitaxels udskillelse gennem nyrerne er minimal. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, der ikke kræver hæmodialyse. Patienter med nyresygdom i terminalstadie (kreatinin clearance (CLCR) < 15 ml/min/1.73 m2) skal på baggrund af deres tilstand og de begrænsede tilgængelige data behandles med forsigtighed og monitoreres omhyggeligt under behandlingen (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Ældre*

Der anbefales ingen specifikke dosisjusteringer for anvendelse af cabazitaxel hos ældre patienter (se også pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

*Samtidig anvendelse af andre lægemidler*

Samtidig behandling med lægemidler, der er potente induktorer eller potente hæmmere af CYP3A, bør undgås (se pkt. 4.4 og 4.5). Såfremt patienter har behov for samtidig administration af en potent CYP3A-hæmmer, skal 25 % reduktion af cabazitaxeldosis overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Cabazitaxel "Ever Pharma" hos den pædiatriske population.

Cabazitaxel ”EVER Pharmas” sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

**Administration**

For instruktioner i klargøring og administration af præparatet se pkt. 6.6.

Brug ikke PVC-infusionsbeholdere og infusionssæt i polyurethan.

Cabazitaxel "Ever Pharma" må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført i pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for cabazitaxel, andre taxaner, polysorbat 80, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Neutrofiltal på under 1500/mm3.
* Svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 3 x ULN).
* Samtidig vaccination med vaccine mod gul feber (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner

Alle patienter skal præmedicineres, inden infusionen af cabazitaxel påbegyndes (se pkt. 4.2).

Patienter skal observeres nøje for overfølsomhedsreaktioner, især under første og anden infusion. Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme inden for nogle få minutter efter, at infusionen af cabazitaxel er påbegyndt, så faciliteter og udstyr til behandling af hypotension og bronkospasme bør være tilgængelige. Svære reaktioner kan forekomme og kan omfatte generaliseret udslæt/erytem, hypotension og bronkospasme. I tilfælde af svære overfølsomhedsreaktioner skal cabazitaxel seponeres med det samme, og der skal gives passende behandling. Hos patienter med overfølsomhedsreaktioner skal behandling med Cabazitaxel "Ever Pharma" seponeres (se pkt. 4.3).

Knoglemarvsdepression

Knoglemarvsdepression manifesteret som neutropeni, anæmi, trombocytopeni eller pancytopeni kan forekomme (se ”Risiko for neutropeni” og ”Anæmi” i pkt. 4.4 nedenfor).

Risiko for neutropeni

Patienter behandlet med cabazitaxel kan modtage profylaktisk G-CSF i henhold til retningslinjerne fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) og/eller gældende lokale retningslinjer for at mindske risikoen for, eller håndtere neutropenikomplikationer (febril neutropeni, langvarig neutropeni eller neutropenisk infektion). Primær profylakse med G-CSF bør overvejes hos høj-risikopatienter (alder > 65 år, dårlig performance status, tidligere episoder med febril neutropeni, omfattende tidligere strålefelter, dårlig ernæringsstatus eller andre alvorlige komorbiditeter), der gør dem modtagelige for komplikationer ved langvarig neutropeni. Brugen af G-CSF er blevet påvist at begrænse forekomsten og sværhedsgraden af neutropeni.

Neutropeni er den mest almindelige bivirkning forårsaget af cabazitaxel (se pkt. 4.8). Det er essentielt at monitorere det fulde blodbillede ugentligt i serie 1 og inden hver enkelt efterfølgende behandlingsserie, så dosis kan justeres om nødvendigt.

Dosis bør reduceres i tilfælde af febril neutropeni eller langvarig neutropeni trods passende behandling (se pkt. 4.2).

Patienter bør kun genbehandles, når neutrofiltallet vender tilbage til et niveau ≥ 1.500/mm3 (se pkt. 4.3).

Gastrointestinale lidelser

Symptomer, såsom abdominal smerte og ømhed, feber, vedvarende forstoppelse og diarré med eller uden neutropeni, kan være tidlige manifestationer på alvorlig gastrointestinal toksicitet og bør evalueres og behandles omgående. Udsættelse eller afbrydelse af behandling med cabazitaxel kan være nødvendig.

*Risiko for kvalme, opkastning, diarré og dehydrering*

Hvis patienter oplever diarré efter administration af cabazitaxel, kan de behandles med almindeligt anvendt medicin mod diarré. Der skal træffes foranstaltninger for at rehydrere patienterne. Diarré kan forekomme hyppigere hos patienter, der tidligere har modtaget bestråling af bug- og bækkenhulerne. Dehydrering er mere almindelig hos patienter i alderen 65 år og derover. Der bør træffes passende foranstaltninger for at rehydrere patienterne og monitorere og korrigere elektrolytniveauerne i serum, særligt kalium. Udsættelse af behandlingen eller dosisreduktion kan være nødvendig ved diarré af grad ≥ 3 (se pkt. 4.2). Hvis patienter oplever kvalme eller opkastning, kan de behandles med almindeligt anvendte antiemetika.

*Risiko for alvorlige gastrointestinale bivirkninger*

Gastrointestinal (GI) blødning og perforation, ileus, colitis, inklusive dødelige tilfælde, er rapporteret hos patienter behandlet med cabazitaxel (se pkt. 4.8). Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der især har risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer: neutropene patienter, ældre, samtidig brug af NSAID, trombocythæmmer eller antikoagulans, samt patienter, der tidligere har fået strålebehandling af bækkenet eller har haft gastrointestinal sygdom, såsom ulceration og GI‑blødning.

Perifer neuropati

Der er observeret tilfælde af perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati (f.eks. paræstesier og dysæstesier) og perifer motorisk neuropati hos patienter, der behandles med cabazitaxel. Hvis der under behandling med cabazitaxel opstår symptomer på neuropati, såsom smerte, brændende fornemmelse, snurren, følelsesløshed eller svaghed, bør patienterne rådgives om at informere deres læge, før behandlingen fortsættes. Læger skal vurdere tilstedeværelse eller forværring af neuropati før hver behandling. Behandling bør udskydes, indtil symptomerne bedres. Dosis af cabazitaxel bør reduceres fra 25 mg/m2 til 20 mg/m2 ved persisterende grad > 2 perifer neuropati (se pkt. 4.2).

Anæmi

Anæmi er observeret hos patienter, der behandles med cabazitaxel (se pkt. 4.8). Hæmoglobin og hæmatokrit skal kontrolleres før behandling med cabazitaxel og hvis patienter udviser tegn eller symptomer på anæmi eller blodmangel. Der anbefales forsigtighed hos patienter med hæmoglobin < 10 g/dl, og der bør tages passende forholdsregler efter den kliniske indikation.

Risiko for nyresvigt

Nyresygdomme er blevet rapporteret i forbindelse med sepsis, svær dehydrering på grund af diarré, opkastning og obstruktiv uropati. Nyresvigt, inklusive tilfælde med dødeligt udfald, er blevet observeret. Der bør træffes passende foranstaltninger for at identificere årsagen og behandle patienterne intensivt, hvis dette forekommer.

Der skal sørges for tilstrækkelig hydrering under hele behandlingen med cabazitaxel. Patienten skal anmodes om straks at rapportere signifikante ændringer i den daglige vandladningsmængde. Serumkreatinin skal måles før behandlingsstart (*baseline*), i forbindelse med hver blodtælling, og når som helst patienten rapporterer en ændring i vandladningsmængden. Cabazitaxel skal seponeres ved enhver forværring af nyrefunktion til nyresvigt ≥ grad 3 CTCAE v4.0.

Respiratoriske sygdomme

Interstitiel pneumoni/pneumonitis og interstitiel lungesygdom er rapporteret og kan være forbundet med dødeligt udfald (se pkt. 4.8).

Hvis nye eller forværrede lungesymptomer opstår, skal patienter overvåges nøje, undersøges straks, og behandles på passende vis. Afbrydelse af behandling med cabazitaxel anbefales, indtil diagnosen foreligger. Tidlig understøttende behandling kan hjælpe til med at forbedre tilstanden. Fordelen ved at genoptage behandling med cabazitaxel skal overvejes nøje.

Risiko for hjertearytmi

Der er indberettet tilfælde af hjertearytmi, oftest takykardi og atrieflimren (se pkt. 4.8).

Ældre

Ældre personer (≥ 65 år) kan være mere tilbøjelige til at opleve bestemte bivirkninger, herunder neutropeni og febril neutropeni (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat leverfunktion

Behandling med Cabazitaxel "Ever Pharma" er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (totalbilirubin > 3 x ULN) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Dosis skal reduceres hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 1 til ≤ 1,5 x ULN eller ASAT > 1,5 x ULN) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaktioner

Samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere bør undgås, da de kan øge plasmakoncentrationen af cabazitaxel (se pkt. 4.2 og 4.5). Hvis samtidig administration af en potent CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, skal patienten observeres nøje for cabazitaxeltoksicitet og reduktion af cabazitaxeldosis bør overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administration med potente CYP3A-induktorer bør undgås, da de kan reducere plasmakoncentrationen af cabazitaxel (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hjælpestoffer

*Hætteglas 4,5 ml*

Dette lægemiddel indeholder 888,8 mg alkohol (ethanol) pr. hætteglas. Mængden i 4,5 ml af dette lægemiddel svarer til 22,5 ml øl eller 9,4 ml vin.

*Hætteglas 5 ml*

Dette lægemiddel indeholder 987,5 mg alkohol (ethanol) pr. hætteglas. Mængden i 5 ml af dette lægemiddel svarer til 25 ml øl eller 10,4 ml vin.

*Hætteglas 6 ml*

Dette lægemiddel indeholder 1.185 mg alkohol (ethanol) pr. hætteglas. Mængden i 6 ml af dette lægemiddel svarer til 30 ml øl eller 12,5 ml vin.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro*-studier har vist, at cabazitaxel hovedsageligt metaboliseres via CYP3A (80-90 %) (se pkt. 5.2).

CYP3A-inhibitorer

Gentagen administration af ketoconazol (400 mg én gang daglig), en potent CYP3A-hæmmer, resulterede i et fald i cabazitaxel-clearance på 20 % svarende til 25 % stigning i AUC. Derfor skal samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazol) undgås, da en stigning i plasmakoncentrationen af cabazitaxel kan forekomme. Samtidig indgift af potente CYP3A-hæmmere bør således undgås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administration af aprepitant, en moderat CYP3A-hæmmer, havde ingen effekt på cabazitaxel clearance.

CYP3A-induktorer

Gentagen administration af rifampin (600 mg én gang daglig), en potent CYP3A-induktor, resulterede i 21 % stigning i cabazitaxel-clearance svarende til et fald i AUC på 17 %.

Derfor skal samtidig indgift af potente CYP3A-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital) undgås, da et fald i plasmakoncentrationen af cabazitaxel kan forekomme (se pkt. 4.2 og 4.4). Patienter skal desuden undgå at indtage perikon.

OATP1B1

Det er vist *in vitro*, at cabazitaxel hæmmer det organisk anion-transporterende polypeptid OATP1B1. Der er en potentiel risiko for interaktion med OATP1B1-substrater (f.eks. statiner, valsartan, repaglinid), især under infusionen (1 time) og i op til 20 minutter efter infusionens afslutning. Det anbefales, at OATP1B1-substrater ikke administreres i tidsrummet fra 12 timer før infusionen til mindst 3 timer efter infusionens afslutning.

Vaccinationer

Administration af levende, eller levende svækkede vacciner hos patienter, der er immunkompromitteret af kemoterapeutiske midler, kan resultere i alvorlige eller dødelige infektioner. Vaccination med en levende, svækket vaccine bør undgås hos patienter, der er i behandling med cabazitaxel. Døde eller inaktiverede vacciner kan administreres; dog kan respons på disse vacciner være formindsket.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra brug af cabazitaxel hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet ved toksiske doser hos mater (se pkt. 5.3), og at cabazitaxel krydser placentabarrieren (se pkt. 5.3). Som andre cytotoksiske lægemidler kan cabazitaxel skade fosteret hos eksponerede gravide kvinder.

Cabazitaxel anbefales ikke under graviditet og hos fødedygtige kvinder, som ikke bruger prævention.

Amning

Foreliggende farmakokinetiske data hos dyr har vist udskillelse af cabazitaxel og dets metabolitter i mælk (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at det ammende barn vil være udsat for risiko.

Cabazitaxel bør ikke bruges under amning.

Fertilitet

Dyrestudier har vist, at cabazitaxel påvirkede det reproduktive system hos hanrotter og -hunde, uden at det havde nogen indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3). I betragtning af taxanernes farmakologiske aktivitet, deres genotoksiske potentiale og indvirkningen af flere forbindelser i denne klasse på fertiliteten i dyrestudier, kunne indvirkning på fertiliteten hos mænd dog ikke udelukkes.

På grund af den potentielle indvirkning på mandlige gameter og på potentiel eksponering via seminalvæske anbefales det, at mænd, som behandles med cabazitaxel, bruger effektiv prævention under hele behandlingen og fortsætter hermed i 6 måneder efter den sidste dosis cabazitaxel. På grund af potentiel eksponering via seminalvæsken skal mænd, som behandles med cabazitaxel, i hele behandlingsperioden undgå, at andre kommer i kontakt med ejakulatet. Mænd, som behandles med cabazitaxel, anbefales at søge råd om, hvordan sperma kan konserveres inden behandlingen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Cabazitaxel har en moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, da det kan forårsage træthed og svimmelhed. Patienter rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse bivirkninger under behandlingen.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af bivirkningsprofilen

Sikkerheden ved cabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon blev evalueret i 3 randomiserede, åbne, kontrollerede studier (TROPIC, PROSELICA og CARD), hos totalt 1092 patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, der blev behandlet med 25 mg/m2 cabazitaxel en gang hver tredje uge. Den mediane behandling var 6 til 7 cyklusser af cabazitaxel.

Forekomsterne fra den samlede analyse af disse 3 studier er vist nedenfor og i tabellen.

De hyppigst forekommende bivirkninger i alle grader var anæmi (99,0 %), leukopeni (93,0 %), neutropeni (87,9 %), trombocytopeni (41,1 %), diarré (42,1 %), træthed (25,0 %) og asteni (15,4 %). De mest almindeligt forekommende grad ≥ 3 bivirkninger, der forekom hos mindst 5 % af patienterne, var neutropeni (73,1 %), leukopeni (59,5 %), anæmi (12,0 %), febril neutropeni (8,0 %) og diarré (4,7 %).

Behandlingsafbrydelse på grund af bivirkninger forekom med lignende frekvenser i de 3 studier (18,3 % i TROPIC, 19,5 % i PROSELICA og 19,8 % i CARD) hos patienter, som modtog cabazitaxel. De hyppigst forekommende bivirkninger (> 1,0 %), som medførte seponering af cabazitaxel, var hæmaturi, træthed og neutropeni.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er angivet i tabel 2 i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighedskategorier. Inden for hver kategori, er bivirkningerne listet efter aftagende alvorlighed. Intensiteten af bivirkninger klassificeres i henhold til CTCAE v4.0 (grad ≥ 3 = G ≥ 3). Hyppigheder er baseret på alle grader og defineres som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1,000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10,000 til < 1/1,000); meget sjælden (< 1/10,000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Rapporterede bivirkninger og hæmatologiske abnormiteter med cabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon fra den samlede analyse (n=1092)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA-**  **systemorgan-klasse** | **Bivirkning** | **Alle grader n (%)** | | | **Grad ≥ 3**  **n (%)** |
|  |  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** |  |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Neutropenisk infektion/sepsis\* |  | 48 (4,4) |  | 42 (3,8) |
| Septisk shock |  |  | 10 (0,9) | 10 (0,9) |
| Sepsis |  | 13 (1,2) |  | 13 (1,2) |
| Cellulitis |  |  | 8 (0,7) | 3 (0,3) |
| Urinvejsinfektion |  | 103 (9,4) |  | 19 (1,7) |
| Influenza |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Cystitis |  | 22 (2,0) |  | 2 (0,2) |
| Infektion i de øvre luftveje |  | 23 (2,1) |  | 0 |
| Herpes zoster |  | 14 (1,3) |  | 0 |
| Candidiasis |  | 11 (1,0) |  | 1 (<0,1) |
| Blod og lymfesystem | Neutropenia\* | 950 (87,9) |  |  | 790 (73,1) |
| Anæmia | 1073 (99,0) |  |  | 130 (12,0) |
| Leukopenia | 1008 (93,0) |  |  | 645 (59,5) |
| Trombocytopenia | 478 (44,1) |  |  | 44 (4,1) |
| Febril neutropeni |  | 87 (8,0) |  | 87 (8,0) |
| Immunsystemet | Hypersensitivitet |  |  | 7 (0,6) | 0 |
| Metabolisme og ernæring | Nedsat appetit | 192 (17,6) |  |  | 11 (1,0) |
| Dehydrering |  | 27 (2,5) |  | 11 (1,0) |
| Hyperglykæmi |  | 11 (1,0) |  | 7 (0,6) |
| Hypokaliæmi |  |  | 8 (0,7) | 2 (0,2) |
| Psykiske forstyrrelser | Insomnia |  | 45 (4,1) |  | 0 |
| Angst |  | 13 (1,2) |  | 0 |
| Konfusion |  | 12 (1,1) |  | 2 (0,2) |
| Nervesystemet | Dysgeusi |  | 64 (5,9) |  | 0 |
| Smagsforstyrrelser |  | 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) |
| Svimmelhed |  | 63 (5,8) |  | 0 |
| Hovedpine |  | 56 (5,1) |  | 1 (< 0,1) |
| Paræstesi |  | 46 (4,2) |  | 0 |
| Letargi |  | 15 (1,4) |  | 1 (< 0,1) |
| Hypoæstesi |  | 18 (1,6) |  | 1 (< 0,1) |
| Ischias |  |  | 9 (0,8) | 1 (< 0,1) |
| Øjne | Conjunctivitis |  | 11 (1,0) |  | 0 |
| Øget tåreflod |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Øre og labyrint | Tinnitus |  |  | 7 (0,6) | 0 |
| Vertigo |  | 15 (1,4) |  | 1 (< 0,1) |
| Hjerte\* | Atrieflimren |  | 14 (1,3) |  | 5 (0,5) |
| Takykardi |  | 11 (1,0) |  | 1 (< 0,1) |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension |  | 38 (3,5) |  | 5 (0,5) |
| Dyb venøs trombose |  | 12 (1,1) |  | 9 (0,8) |
| Hypertension |  | 29 (2,7) |  | 12 (1,1) |
| Ortostatisk hypotension |  |  | 6 (0,5) | 1 (< 0,1) |
| Hedetur |  | 23 (2,1) |  | 1 (< 0,1) |
| Rødmen |  |  | 9 (0,8) | 0 |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø |  | 97 (8,9) |  | 9 (0,8) |
| Hoste |  | 79 (7,2) |  | 0 |
| Orofaryngeale smerter |  | 26 (2,4) |  | 1 (< 0,1) |
| Pneumoni |  | 26 (2,4) |  | 16 (1,5) |
| Pulmonal emboli |  | 30 (2,7) |  | 23 (2,1) |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré | 460 (42,1) |  |  | 51 (4,7) |
| Kvalme | 347 (31,8) |  |  | 14 (1,3) |
| Opkastning | 207 (19,0) |  |  | 14 (1,3) |
| Forstoppelse | 202 (18,5) |  |  | 8 (0,7) |
| Mavesmerter |  | 105 (9,6) |  | 15 (1,4) |
| Dyspepsi |  | 53 (4,9) |  | 0 |
| Øvre mavesmerter |  | 46 (4,2) |  | 1 (< 0,1) |
| Hæmorider |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Gastroøsofageal refluks sygdom |  | 26 (2,4) |  | 1 (< 0,1) |
| Rektal blødning |  | 14 (1,3) |  | 4 (0,4) |
| Tør mund |  | 19 (1,7) |  | 2 (0,2) |
| Abdominal udspilning |  | 14 (1,3) |  | 1 (< 0,1) |
| Stomatitis |  | 46 (4,2) |  | 2 (0,2) |
| Ileus\* |  |  | 7 (0,6) | 5 (0,5) |
| Gastritis |  |  | 10 (0,9) | 0 |
| Colitis\* |  |  | 10 (0,9) | 5 (0,5) |
| Gastrointestinal perforation |  |  | 3 (0,3) | 1 (< 0,1) |
| Gastrointestinal blødning |  |  | 2 (0,2) | 1 (< 0,1) |
| Hud og subkutane væv | Alopeci |  | 80 (7,3) |  | 0 |
| Tør hud |  | 23 (2,1) |  | 0 |
| Erytem |  |  | 8 (0,7) | 0 |
| Neglelidelse |  | 18 (1,6) |  | 0 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Rygsmerter | 166 (15,2) |  |  | 24 (2,2) |
| Arthralgi |  | 88 (8,1) |  | 9 (0,8) |
| Smerter i ekstremitet |  | 76 (7,0) |  | 9 (0,8) |
| Muskelkramper |  | 51 (4,7) |  | 0 |
| Myalgi |  | 40 (3,7) |  | 2 (0,2) |
| Muskuloskeletale smerter i brystet |  | 34 (3,1) |  | 3 (0,3) |
| Muskelsvaghed |  | 31 (2,8) |  | 1 (0,2) |
| Flankesmerter |  | 17 (1,6) |  | 5 (0,5) |
| Nyrer og urinveje | Akut nyresvigt |  | 21 (1,9) |  | 14 (1,3) |
| Nyresvigt |  |  | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| Dysuri |  | 52 (4,8) |  | 0 |
| Nyrekolik |  | 14 (1,3) |  | 2 (0,2) |
| Hæmaturi | 205 (18,8) |  |  | 33 (3,0) |
| Pollakisuri |  | 26 (2,4) |  | 2 (0,2) |
| Hydronefrose |  | 25 (2,3) |  | 13 (1,2) |
| Urinretention |  | 36 (3,3) |  | 4 (0,4) |
| Urininkontinens |  | 22 (2,0) |  | 0 |
| Ureter obstruktion |  |  | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| Det reproduktive system og mammae | Bækkensmerter |  | 20 (1,8) |  | 5 (0,5) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Træthed | 333 (30,5) |  |  | 42 (3,8) |
| Asteni | 227 (20,8) |  |  | 32 (2,9) |
| Pyreksi |  | 90 (8,2) |  | 5 (0,5) |
| Perifert ødem |  | 96 (8,8) |  | 2 (0,2) |
| Inflammation i slimhinderne |  | 23 (2,1) |  | 1 (< 0,1) |
| Smerter |  | 36 (3,3) |  | 7 (0,6) |
| Brystsmerter |  | 11 (1,0) |  | 2 (0,2) |
| Ødem |  |  | 8 (0,7) | 1 (< 0,1) |
| Kuldegysninger |  | 12 (1,1) |  | 0 |
| Utilpashed |  | 21 (1,9) |  | 0 |
| Undersøgelser | Vægttab |  | 81 (7,4) |  | 0 |
| Forhøjet Aspartat Aminotransferase |  | 13 (1,2) |  | 1 (< 0,1) |
| Forhøjede levertransaminaser |  |  | 7 (0,6) | 1 (< 0,1) |

a baseret på laboratorieværdier

\* se detaljeret pkt. herunder

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Neutropeni og tilknyttede kliniske hændelser*

Brugen af G-CSF er blevet påvist at begrænse forekomsten og sværhedsgraden af neutropeni (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forekomst af grad ≥ 3 neutropeni baseret på laboratoriedata varierede afhængigt af brugen af G-CSF fra 44,7 % til 76,7 %, med den laveste forekomst rapporteret når G-CSF-profylakse blev brugt. Tilsvarende varierede forekomsten af grad ≥ 3 febril neutropeni fra 3,2 % til 8,6 %.

Neutropeniske komplikationer (inklusive febril neutropeni, neutropenisk infektion/sepsis og neutropen colitis), som i nogle tilfælde resulterede i et dødeligt udfald, blev rapporteret hos 4,0 % af patienterne, når primær G-CSF-profylakse blev anvendt, og ellers hos 12,8 % af patienterne.

*Hjertelidelser og arytmier*

I den samlede analyse var hjertetilfælde rapporteret hos 5,5 % af patienterne, hvoraf 1,1 % havde grad ≥ 3 hjertearytmier. Forekomsten af takykardi for cabazitaxel var 1,0 %, hvoraf mindre end 0,1 % var grad ≥ 3. Forekomsten af atrieflimren var 1,3 %. Tilfælde med hjertesvigt blev rapporteret hos 2 patienter (0,2 %), hvoraf et resulterede i et dødeligt udfald. Dødelig ventrikelflimren blev rapporteret for en patient (0,3 %) og hjertestop for 3 patienter (0,5 %). Ingen af tilfældene blev anset som relateret af investigatoren.

*Hæmaturi*

I den samlede analyse var hæmaturi, ved alle grad frekvenser, 18,8 % ved 25 mg/m2 (se pkt. 5.1). Konfunderende årsager når dokumenteret, såsom sygdomsprogression, instrumentering, infektion eller behandling med antikoagulans/NSAID/acetylsalicylsyre blev identificeret i næsten halvdelen af tilfældene.

*Andre laboratorieabnormiteter*

I den samlede analyse var forekomsten af grad ≥3 anæmi, forhøjet ASAT, ALAT og bilirubin baseret på laboratorieabnormiteter var henholdsvis 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % og 0,5 %.

*Gastrointestinale lidelser*

Colitis (inklusive enterocolitis og neutropenisk enterocolitis) og gastritis er blevet observeret. Gastrointestinal blødning, gastrointestinal perforation og ileus (intestinal obstruktion) er også blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

*Respiratoriske sygdomme*

Der er rapporteret om tilfælde af interstitiel pneumoni/pneumonitis og interstitiel lungesygdom, i nogle tilfælde med dødeligt udfald med ukendt frekvens (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) (se pkt. 4.4).

*Lidelser i nyrer og urinveje*

Cystitis, som skyldes *radiation-recall-*fænomen, herunder hæmoragisk cystitis, er rapporteret som ikke almindelig.

Pædiatrisk population

Se pkt. 4.2.

Andre særlige populationer

*Ældre*

Af de 1092 patienter, som blev behandlet med cabazitaxel 25 mg/m2 i prostatacancer­studierne, var 755 patienter 65 år eller derover, inklusive 238 patienter, som var ældre end 75 år. Følgende ikke-hæmatologiske bivirkninger, der blev rapporteret med hyppigheder var ≥ 5 % højere hos patienter i aldersgruppen 65 år og derover sammenlignet med yngre patienter: træthed (33,5 % *versus* 23,7 %), asteni (23,7 % *versus* 14,2 %), forstoppelse (20,4 % *versus* 14,2 %) og dyspnø (10,3 % *versus* 5,6 %). Neutropeni (90,9 % *versus* 81,2 %) og trombocytopeni (48,8 % *versus* 36,1 %) var også 5 % højere hos patienter i aldersgruppen 65 år og derover sammenlignet med yngre patienter. Grad ≥ 3 neutropeni og febril neutropeni blev rapporteret med den højeste forskel mellem begge aldersgrupper (hhv. 14 % og 4 % højere hos patienter i alderen ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke nogen kendt antidot til cabazitaxel. De forventede komplikationer fra overdosering ville være eksacerbation af bivirkninger såsom knoglemarvssuppression og gastrointestinale sygdomme.

I tilfælde af overdosis skal patienten anbringes på særlig afdeling og monitoreres nøje. Patienter skal modtage terapeutisk G-CSF hurtigst muligt, efter at overdosen opdages. Der bør tages andre hensigtsmæssige symptomatiske foranstaltninger.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, taxaner.

ATC-kode: L 01 CD 04.

Virkningsmekanisme

Cabazitaxel er et antineoplastisk middel, der virker ved at forstyrre det mikrotubulære netværk i cellerne. Cabazitaxel binder til tubulin og fremmer samlingen af tubulin i mikrotubuli samtidig med, at det hæmmer deres adskillelse. Dette fører til stabilisering af mikrotubuli, hvilket resulterer i hæmning af mitotiske og interfase cellulære funktioner.

Farmakodynamisk virkning

Cabazitaxel udviste et bredt spektrum af antitumoraktiviteter over for avancerede humane tumorer xenotransplanteret hos mus. Cabazitaxel er aktiv i docetaxel-følsomme tumorer. Cabazitaxel udviste desuden aktivitet i tumormodeller, som er ufølsomme over for kemoterapi inklusive docetaxel.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af cabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon blev evalueret i et randomiseret, åbent, internationalt fase III-multicenterstudie (EFC6193-studiet) hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, der tidligere var blevet behandlet med et regime indeholdende docetaxel.

Samlet overlevelse (OS) var studiets primære effektendepunkt.

Sekundære endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse [PFS (defineret som tid fra randomisering til tumorprogression, prostatisk specifik antigen (PSA)-progression, smerteprogression eller død uanset årsagen, hvad der forekommer først], tumor responsrate baseret på respons evalueringskriterier i faste tumorer (RECIST), PSA-progression (defineret som en henholdsvis ≥ 25 % stigning eller > 50 % hos PSA ikke-respondere eller respondere), PSA-respons (fald i serum PSA-niveauer på mindst 50 %), smerteprogression [vurderet ved hjælp af *Present Pain Intensity* (PPI)-skalaen fra McGill-Melzack spørgeskemaet og en analgetisk score (AS)] og smerterespons (defineret som 2-punkts større reduktion fra *baseline* median PPI uden nogen samtidig stigning i AS eller reduktion på ≥50 % i brug af analgetika i forhold til baseline middelværdi for AS uden nogen samtidig stigning i smerte).

I alt 755 patienter blev randomiseret til enten at modtage cabazitaxel 25 mg/m2 intravenøst hver 3. uge i højst 10 serier med prednison eller prednisolon 10 mg oralt dagligt (n=378) eller til at modtage mitoxantron 12 mg/m2 intravenøst hver 3. uge i maksimalt 10 serier med prednison eller prednisolon 10 mg oralt dagligt (n=377).

Dette studie omfattede patienter over 18 år med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, enten målelig med RECIST-kriterierne eller ikke-målelig sygdom med stigende PSA-niveauer eller forekomst af nye læsioner og en ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status på 0 til 2. Patienter skulle have neutrofilocytter > 1.500/mm3, trombocytter > 100.000/mm3, hæmoglobin > 10 g/dl, kreatinin < 1,5 x ULN, total-bilirubin < 1 x ULN, ASAT og ALAT < 1,5 x ULN.

Patienter med fortilfælde af kongestiv hjerteinsufficiens eller myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder eller patienter med ukontrolleret hjertearytmi, angina pectoris og/eller hypertension blev ikke inkluderet i studiet.

Demografi, inklusive alder, race og ECOG-performancestatus (0 til 2) var afbalanceret mellem behandlingsarmene. I cabazitaxel-gruppen var gennemsnitsalderen 68 år, intervallet (46-92) og racefordelingen 83,9 % hvide, 6,9 % asiater, 5,3 % sorte og 4 % andre.

Antallet af serier var mediant 6 i cabazitaxel-gruppen og 4 i mitoxantron-gruppen. Det antal patienter, der fuldførte behandlingen i studiet (10 serier), var henholdsvis 29,4 % og 13,5 % i cabazitaxel-gruppen og i komparator-gruppen.

Den samlede overlevelse var signifikant længere med cabazitaxel sammenlignet med mitoxantron (henholdsvis 15,1 måneder *versus* 12,7) med en 30 % reduktion i risikoen for død sammenlignet med mitoxantron (se tabel 3 og figur 1).

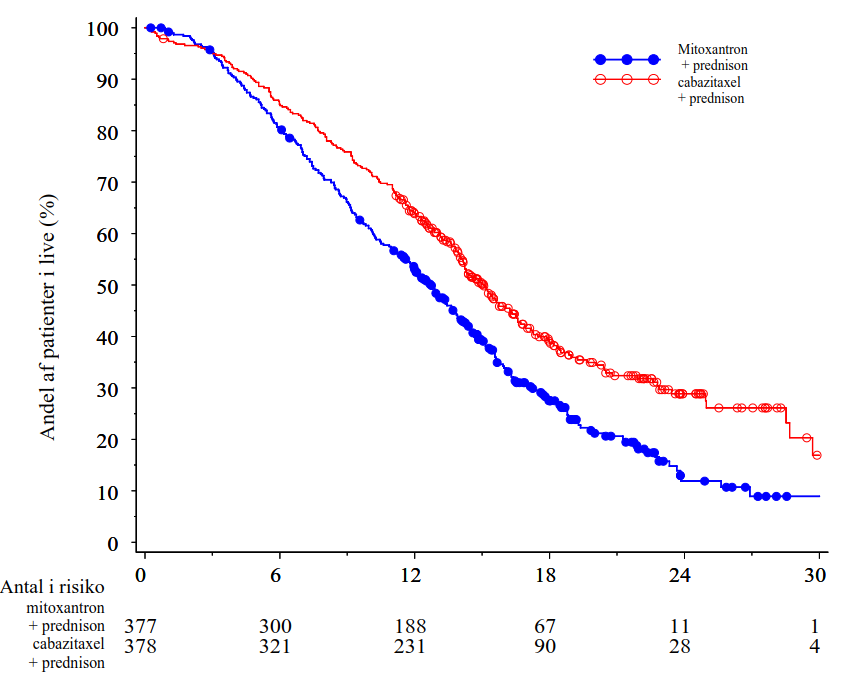
En undergruppe på 59 patienter havde modtaget en kumulativ dosis af docetaxel < 225 mg/m2 (29 patienter i cabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Der var ingen signifikant forskel i den samlede overlevelse i denne gruppe patienter (HR (95 % CI) 0.96 (0,49-1,86)).

Tabel 3 - Virkning af cabazitaxel i EFC6193-studiet ved behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Cabazitaxel + prednison**  **n=378** | **mitoxantron + prednison**  **n=377** |
| **Samlet overlevelse** |  |  |
| Antal patienter, der døde (%) | 234 (61,9 %) | 279 (74 %) |
| Median overlevelse (måneder) (95 % CI) | 15,1 (14,1-16,3) | 12,7 (11,6-13,7) |
| *Hazard ratio* (HR)1 (95 % CI) | 0,70 (0,59-0,83) | |
| p-værdi | < 0,0001 | |

1HR estimeret ved hjælp af Cox-modellen. HR under 1 er til fordel for cabazitaxel

Figur 1: Kaplan Meier-kurver for samlet overlevelse (EFC6193)



Der var en forbedring i PFS i cabazitaxel-armen sammenlignet med mitoxantron-armen, henholdsvis 2,8 (2,4-3,0) måneder *versus* 1,4 (1,4-1,7), HR (95 % CI) 0,74 (0,64-0,86), p < 0,0001.

Der var en signifikant højere tumor respons på 14,4 % (95 % CI: 9,6-19,3) hos patienter i cabazitaxel-armen sammenlignet med 4,4 % (95 % CI: 1,6-7,2) hos patienter i mitoxantron-armen, p=0,0005.

PSA sekundære endepunkter var positive i cabazitaxel-armen. Der var en median PSA progression på 6,4 måneder (95 % CI: 5,1-7,3) for patienter i cabazitaxel-armen, sammenlignet med 3,1 måned (95 % CI: 2,2-4,4) i mitoxantron-armen, HR 0,75 måneder (95 % CI: 0,63-0,90), p=0,0010. PSA respons var 39,2 % hos patienter i cabazitaxel-armen (95 % CI: 33,9-44,5) *versus* 17,8 % hos patienter på mitoxantron (95 % CI: 13,7-22,0) p=0,0002.

Der var ingen statistisk signifikant forskel på begge behandlingsarme vedrørende smerteprogression og smerterespons.

I et noninferioritet, multinationalt, randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie (EFC11785-studiet), blev 1.200 patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, der tidligere var behandlet med et docetaxel-indeholdende regime, randomiseret til at få cabazitaxel i en dosis på enten 25 mg/m2 (n=602) eller 20 mg/m2 (n=598). Samlet overlevelse (OS) var det primære endepunkt.

Studiet mødte det primære mål at demonstrere noninferioritet af cabazitaxel 20 mg/m2 sammenlignet med 25 mg/m2 (se tabel 4). En statistisk signifikant højere procentdel (p < 0,001) af patienterne udviste et PSA-respons i 25 mg/m2-gruppen (42,9 %) sammenlignet med 20 mg/m2-gruppen (29,5 %). En statistisk signifikant højere risiko for PSA-progression blev observeret hos patienter, der fik 20 mg/m2 dosis, i forhold til 25 mg/m2 (HR 1,195; 95 % CI: 1,025-1,393). Der var ingen statistisk forskel med hensyn til de andre sekundære endepunkter (PFS, tumor og smerterespons, tumor og smerteprogression og fire underkategorier af FACT-P).

Tabel 4 - Samlet overlevelse i EFC11785-studie med cabazitaxel 25 mg/m2 *versus* cabazitaxel 20 mg/m2 (*Intent to-treat* analyse) – Virkning som primære endepunkt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **CBZ20+PRED**  **n=598** | **CBZ25+PRED**  **n=602** |
| **Samlet overlevelse** |  |  |
| Antal døde, n (%) | 497 (83,1 %) | 501 (83,2 %) |
| Median overlevelse (95 % CI) (måneder) | 13.4 (12.19 to 14.88) | 14.5 (13.47 to 15.28) |
| *Hazard ratio*a |  |  |
| *versus* CBZ25+PRED | 1,024 | - |
| 1-sidet 98,89 % UCI | 1,184 | - |
| 1-sidet 95 % LCI | 0,922 | - |

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

CI=konfidensinterval, LCI=nedre grænse for konfidensintervallet, UCI=øvre grænse af konfidensintervallet

*a Hazard ratio* er estimeret ved hjælp af en Cox-proportionel-risiko-regressions model. *Hazard ratio* < 1 indikerer en lavere risiko for cabazitaxel 20 mg/m2 i forhold til 25 mg/m2.

Sikkerhedsprofilen for cabazitaxel 25 mg/m2 observeret i dette studie var kvalitativt og kvantitativt svarende til det observerede i EFC6193-studiet. EFC11785-studiet viste en bedre sikkerhedsprofil for cabazitaxel 20 mg/m2-dosen.

Tabel 5 - Resumé af sikkerhedsdata for cabazitaxel 25 mg/m2 *versus* cabazitaxel 20 mg/m2 i EFC11785-studiet

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **CBZ20+PRED**  **n=580** | **CBZ25+PRED**  **n=595** |
| Median antal serier/ median behandlingsvarighed | 6 / 18 uger | 7 / 21 uger |
| Antal patienter, der fik dosisreduktion  n (%) | Fra 20 til 15 mg/m2: 58 (10,0 %)  Fra 15 til 12 mg/m2: 9 (1,6 %) | Fra 25 til 20 mg/m2: 128 (21,5 %)  Fra 20 til 15 mg/m2: 19 (3,2 %)  Fra 15 til 12 mg/m2: 1 (0,2 %) |
| **Bivirkninger, alle grader**a (%) | |  |
| Diarré | 30,7 | 39,8 |
| Kvalme | 24,5 | 32,1 |
| Træthed | 24,7 | 27,1 |
| Hæmaturi | 14,1 | 20,8 |
| Asteni | 15,3 | 19,7 |
| Appetitløshed | 13,1 | 18,5 |
| Opkastning | 14,5 | 18,2 |
| Obstipation | 17,6 | 18,0 |
| Rygsmerter | 11,0 | 13,9 |
| Klinisk neutropeni | 3,1 | 10,9 |
| Urinvejsinfektion | 6,9 | 10,8 |
| Perifer sensorisk neuropati | 6,6 | 10,6 |
| Dysgeusi | 7,1 | 10,6 |
| **Grad ≥ 3 bivirkninger**b (%) | |  |
| Klinisk neutropeni | 2,4 | 9,6 |
| Febril neutropeni | 2,1 | 9,2 |
| **Hæmatologiske abnormiteter**c (%) | |  |
| Grad ≥ 3 neutropeni | 41,8 | 73,3 |
| Grad ≥ 3 anæmi | 9,9 | 13,7 |
| Grad ≥ 3 trombocytopeni | 2,6 | 4,2 |

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

*a* Bivirkninger af enhver grad med en hyppighed over 10 %

*b* Grad ≥ 3 bivirkninger med en hyppighed over 5 %

*c* Baseret på laboratorieværdier

I et prospektiv, multinational, randomiseret, aktivt-kontrolleret og åbent fase IV-studie (LPS14201/CARD studie) med 255 patienter med metastatisk kastreringsresistent prostatacancer (mCRPC), tidligere behandlet i en hvilken som helst rækkefølge, med et docetaxel-holdigt regime og med et AR-målrettet middel (abirateron eller enzalutamid med sygdomsprogression inden for 12 måneder efter behandlingsstart), blev randomiseret til at modtage enten cabazitaxel 25 mg/m2 hver 3. uge plus prednison/prednisolon 10 mg dagligt (n=129), eller AR-målrettet middel (abirateron 1000 mg én gang dagligt plus prednison/prednisolon 5 mg to gange dagligt eller enzalutamid 160 mg én gang dagligt) (n=126). Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS), som defineret af Prostatacancer Working Group-2 (PCWG2) var det primære endepunkt. Sekundære endepunkter inkluderede samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, PSA-respons og tumorrespons.

Demografiske- og sygdomsegenskaber var afbalanceret mellem behandlingsarmene. Ved *baseline* var den samlede medianalder 70 år, 95 % af patienterne havde en ECOG PS på 0 til 1, og median Gleason-score var 8. 61 % af patienterne havde deres tidligere behandling med AR-målrettet middel efter forudgående docetaxel.

Studiet nåede sit primære endepunkt: rPSF var signifikant længere med cabazitaxel sammenlignet med AR-målrettet middel (hhv. 8,0 måneder *versus* 3,7) med en 46 % reduktion i risikoen for radiografisk progression sammenlignet med AR-målrettet middel (se tabel 6 og figur 2).

Tabel 6 – Effekt af cabazitaxel i CARD-studiet til behandling af patienter med metastatisk kastreringsresistens prostatacancer (Intent to-treat-analyse) – Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Cabazitaxel  + prednison/prednisolon  + G-CSF  n=129 | AR-targeted middel  Abirateron +  prednison/prednisolon  eller  Enzalutamid  n=126 |
| Antal begivenheder ved cut-off datoen (%) | 95 (73,6 %) | 101 (80,2 %) |
| Median rPFS (måneder) (95 % CI) | 80 (5,7 til 9,2) | 3,7 (2,8 til 5,1) |
| Hazard Ratio (HR) (95 % CI) | 0,54 (0,40 til 0,73) | |
| p-værdi1 | < 0,0001 | |

1stratificeret long-rank test, signifikant tærskel = 0,05

Figur 2 – Primært endepunkt: Kaplan Meier-kurver for radiografisk PFS (ITT Population)



Tick mærker indikerer censurerede data.

Planlagt undergruppe-analyser for rPFS baseret på stratifikationsfaktorer ved randomisering gav et risikoforhold på 0,61 (95 % CI: 0,39 til 0,96) hos patienter, der tidligere fik et AR-målrettet middel før docetaxel og et risikoforhold på 0,48 (0,32 til 0,70) hos patienter, der tidligere fik et AR-målrettet middel efter docetaxel.

Cabazitaxel var statistisk bedre end de AR-målrettede komparatorer for hver af de alfa-beskyttede vigtige sekundære endepunkter inklusive samlet overlevelse (13,6 måneder for cabazitaxel-armen *versus* 11,0 måneder for AR-målrettet middel-armen, HR 0,64 (95 % CI: 0,46 til 0,89; p=0,008), progressionsfri overlevelse (4,4 måneder for cabazitaxel-armen *versus* 2,7 måneder for AR-målrettet middel-armen, HR 0,52; 95 % CI: 0,40 til 0,68), bekræftet PSA-respons (36,3 % for cabazitaxel-armen *versus* 14,3 % for AR-målrettet middel-arm, p=0,0003) og bedste tumorrespons (36,5 % for cabazitaxel-armen *versus* 11,5 % for AR-målrettet middel-armen, p=0,004).

Sikkerhedsprofilen for cabazitaxel 25 mg/m2 observeret i CARD-studiet, var generelt i overensstemmelse med dem, der blev observeret i TROPIC- og PROSELICA-studierne (se pkt. 4.8). Forekomsten af bivirkninger af grad ≥ 3 var 53,2 % i cabazitaxel-armen *versus* 46,0 % i den AR-målrettede middel-arm. Forekomsten af alvorlige bivirkninger af grad ≥ 3 var 31,7 % i cabazitaxel-armen mod 37,1 % i den AR-målrettede middel-arm. Forekomsten af patienter, der permanent afbrød studiebehandlingen på grund af bivirkninger, var 19,8 % i cabazitaxel-armen *versus* 8,1 % i den AR-målrettede middel-arm. Forekomsten af patienter med en bivirkning, der førte til død, var 5,6 % i cabazitaxel-armen *versus* 10,5 % i den AR-målrettede middel-arm.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med cabazitaxel i alle undergrupper af den pædiatriske population med prostatacancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Cabazitaxel blev evalueret i et åbent fase 1/2-multicenterstudie hos i alt 39 pædiatriske patienter (i alderen 4 til 18 år for fase 1-delen af studiet og i alderen 3 til 16 år for fase 2-delen af studiet). Fase 2-delen viste ikke effekt af cabazitaxel som enkeltstof i en pædiatrisk population med recidiverende eller refraktær diffust intrapontint gliom (DIPG) og højgrads-gliom (HGG) behandlet med 30 mg/m².

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

En farmakokinetisk populationsanalyse blev udført på 170 patienter, inklusive patienter med avancerede faste tumorer (n=69), metastatisk brystkræft (n=34) og metastatisk prostatacancer (n=67). Disse patienter modtog cabazitaxel i doser på 10-30 mg/m2 ugentligt eller hver tredje uge.

Absorption

Efter 1-times intravenøs administration af cabazitaxel ved 25 mg/m2 hos patienter med metastatisk prostatacancer (n=67) var Cmax 226 ng/ml (variationskoefficient (CV): 107 %), og den blev nået efter 1-times infusion (Tmax). Middel AUC var 991 ng time/ml (CV: 34 %).

Der blev ikke observeret nogen større afvigelse i dosis-proportionaliteten fra 10 til 30 mg/m² hos patienter med avancerede faste tumorer (n=126).

Distribution

Distributionsvolumenet (Vss) var 4.870 l (2.640 l/m² for en patient med en median BSA på 1,84 m²) ved *steady state*.

*In vitro* var bindingen af cabazitaxel til humane serumproteiner 89-92 % og kunne ikke mættes op til 50.000 ng/ml, hvilket omfatter den maksimale koncentration, som er observeret i kliniske studier. Cabazitaxel er først og fremmest bundet til humant serumalbumin (82,0 %) og lipoproteiner (87,9 % for HDL, 69,8 % for LDL og 55,8 % for VLDL). Forholdet mellem blod-plasma-koncentrationer i humant blod lå på mellem 0,90 og 0,99 *in vitro*, hvilket indikerede, at cabazitaxel var ligeligt fordelt mellem blod og plasma.

Biotransformation

Cabazitaxel metaboliseres ekstensivt i leveren (> 95 %), hovedsageligt af CYP3A-isoenzymet (80‑90 %). Cabazitaxel er den primære cirkulerende forbindelse i humant plasma. Der blev detekteret 7 metabolitter i plasma (inklusive 3 aktive metabolitter, som dannes ud fra O-demethyleringer), hvor hovedmetabolitten udgjorde 5 % af eksponeringen. Ca. 20 metabolitter af cabazitaxel udskilles i human urin og fæces.

På basis af *in vitro-*studier er der muligvis en potentiel risiko for at cabazitaxel ved klinisk relevante koncentrationer inhiberer lægemidler, som hovedsagelig er substrater af CYP3A.

Et klinisk studie har imidlertid vist, at cabazitaxel (25 mg/m2 administreret som en enkelt 1-times infusion) ikke påvirkede plasmaniveauet af midazolam, et CYP3A-testsubstrat. Samtidig administration af CYP3A-substrater og cabazitaxel i terapeutiske doser forventes derfor ikke at have nogen klinisk betydning.

Der er ingen potentiel risiko for hæmning af lægemidler, der er substrater for andre CYP-enzymer (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 og 2D6), og der er ingen potentiel risiko for, at cabazitaxel giver anledning til induktion af lægemidler, der er substrater for CYP1A, CYP2C9 og CYP3A. Cabazitaxel hæmmede ikke *in vitro* den vigtigste biotransformationsvej for warfarin til 7-hydroxywarfarin, der medieres af CYP2C9. Der forventes således ikke nogen farmakokinetisk interaktion af cabazitaxel på warfarin *in vivo*.

*In vitro* hæmmede cabazitaxel ikke *Multidrug-Resistance* Proteiner (MRP): MRP1 og MRP2 eller organisk kation-transportør (OCT1). Cabazitaxel hæmmede transporten af P-glykoprotein (PgP) (digoxin, vinblastin), *Breast-Cancer-Resistance* Proteiner (BCRP) (methotrexat) og organisk anion- transporterende polypeptid OATP1B3 (CCK8) ved koncentrationer, der var mindst 15 gange højere end under kliniske forhold, hvorimod det hæmmede transporten af OATP1B1 (estradiol-17β-glukuronid) ved koncentrationer kun 5 gange højere end under kliniske forhold. Risikoen for interaktion med substrater af MRP, OCT1, PgP, BCRP og OATP1B3 er derfor usandsynlig *in vivo* ved en dosis på 25 mg/m2. Risikoen for interaktion med OATP1B1-transportøren er begrænset til infusionens varighed (1 time) og op til 20 minutter efter infusionens afslutning (se pkt. 4.5).

Elimination

Efter en 1-times intravenøs [14C]-cabazitaxel-infusion ved 25 mg/m2 hos patienter, blev ca. 80 % af den indgivne dosis elimineret inden for 2 uger. Cabazitaxel udskilles hovedsageligt i fæces som adskillige metabolitter (76 % af dosen), mens renal udskillelse af cabazitaxel og metabolitter udgør mindre end 4 % af dosen (2,3 % som uomdannet lægemiddel i urinen).

Cabazitaxel havde en høj plasma-clearance på 48,5 l/t (26,4 l/t/m² for en patient med en median BSA på 1,84 m²) og en lang terminal halveringstid på 95 timer.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

I den farmakokinetiske populationsanalyse af 70 patienter på 65 år og derover (57 i alderen 65-75 og 13 patienter over 75), blev der ikke observeret nogen aldersmæssig indvirkning på cabazitaxels farmakokinetik.

*Pædiatriske patienter*

Cabazitaxel ”EVER Pharmas” sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

*Nedsat leverfunktion*

Cabazitaxel elimineres primært via levermetabolisme.

Et dedikeret studie med 43 cancerpatienter med nedsat leverfunktion viste ingen påvirkning af cabazitaxels farmakokinetik ved let (total-bilirubin > 1 til ≤ 1,5 x ULN eller ASAT > 1,5 x ULN) eller moderat (total-bilirubin > 1,5 til ≤ 3,0 x ULN) nedsat leverfunktion. Den maksimale tolererede dosis (MTD) af cabazitaxel var hhv. 20 og 15 mg/m2.

Hos 3 patienter med svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 3 ULN) blev et fald i clearance på 39 % observeret, sammenlignet med patienter med let nedsat leverfunktion, hvilket indikerer en vis påvirkning af cabazitaxels farmakokinetik ved svært nedsat leverfunktion. MTD af cabazitaxel hos patienter med svært nedsat leverfunktion blev ikke fastlagt.

Baseret på sikkerhed- og tolerabilitetsdata, skal dosis af cabazitaxel reduceres hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Cabazitaxel "Ever Pharma" er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Cabazitaxel udskilles minimalt gennem nyren (2,3 % af dosen). En farmakokinetisk populationsanalyse, der blev udført hos 170 patienter, omfattede 14 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance i området 30-50 ml/min) og 59 patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance i området 50-80 ml/min), og den viste, at let til moderat nedsat nyrefunktion ikke havde nogen væsentlig indvirkning på cabazitaxels farmakokinetik. Dette blev bekræftet af et specifikt komparativt farmakokinetisk studie med patienter med solide tumorer og med normal nyrefunktion (8 patienter), moderat nedsat (8 patienter) og svært nedsat (9 patienter) nyrefunktion, som fik flere serier af cabazitaxel op til 25 mg/m2 som en enkelt i.v.-infusion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Bivirkninger, som ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set i hunde efter en administration af en enkelt dosis hver 5. dag eller en gang om ugen ved eksponerings­niveauer, som var lavere end kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk brug, var arteriolar/periarterolar nekrose i leveren, ductulus hyperplasi i galden og/eller hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.2).

Bivirkninger, som ikke er blevet observeret i kliniske studier, men som er set i rotter under toksicitetsstudier med gentagne doser ved højere eksponeringsniveauer end kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk brug, var øjensygdomme, som var karakteriseret ved subkapsulær hævelse/degeneration af linsefibre. Disse virkninger var delvist reversible efter 8 uger.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med cabazitaxel.

Cabazitaxel inducerede ikke mutationer i den bakterielle tilbagemutations- (Ames) test. Det var ikke klastogent i en *in vitro-*test med humane lymfocytter (ingen induktion af strukturel kromosomaberration, men øgede antallet af polyploide celler) og inducerede en stigning i antallet af mikronuklei i *in vivo-*test hos rotter. Disse genotoksicitetsfund er naturlige for forbindelsens farmakologiske aktivitet, (hæmning af tubulin depolymerisering) og har været observeret ved lægemidler, som udviser den samme farmakologiske aktivitet.

Cabazitaxel påvirkede ikke parringspræstationen eller fertiliteten af behandlede hanrotter. Ved toksicitetsstudier med gentagne doser blev der observeret degenation af sædblære og atrofi i sædkanalerne i testiklerne hos rotter, og der blev observeret testikulær degeneration (minimal enkelt-epitelcellenekrose i epididymis) i hunde. Eksponering i dyr var tilsvarende eller lavere end dem, der ses hos mennesker, som modtager klinisk relevante doser af cabazitaxel.

Cabazitaxel inducerede embryoføtal toksicitet i hunrotter, der blev behandlet intravenøst en gang dagligt fra 6. til og med 17. gestationsdag forbundet med maternel toksicitet, og bestod af føtale dødsfald og mindsket føtal middelvægt forbundet med forsinket skeletal ossifikation. Eksponering hos dyr var lavere end dem, der ses hos mennesker, som modtager klinisk relevante doser af cabazitaxel. Cabazitaxel krydsede placentabarrieren i rotter.

I rotter udskilles cabazitaxel og dets metabolitter i modermælken i en mængde op til 1,5 % af den indgivne dosis over 24 timer.

Miljørisikovurdering

Resultater af miljøundersøgelser indikerede, at brugen af cabazitaxel ikke vil udgøre nogen signifikant risiko for vandmiljøet (se pkt. 6.6 for bortskaffelse af ikke anvendt produkt).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 80

Ethanol, vandfri

Macrogol

Citronsyre

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Brug ikke PVC-infusionsbeholdere eller infusionssæt i polyurethan til fremstilling og administration af infusionsvæsken.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas

3 år.

Efter første åbning

Flerdosis-hætteglas: Der er påvist kemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet af opløsning efter første åbning i 28 dage ved opbevaring under 25 °C. Cabazitaxel "Ever Pharma" er egnet til flerdosisbrug.

Efter fortynding af infusionsposen/glasset

Kemisk og fysisk stabilitet af infusionsvæsken er blevet påvist i 48 timer ved temperaturer under 25 ºC og i 14 dage ved opbevaring i køleskab.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæsken anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for holdbarheden og for de forhold, som den opbevares under, hvilket normalt ikke vil være mere end 24 timer ved temperaturer under 25 ºC, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter første åbning og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart hætteglas lukket med en grå gummiprop af bromobutyl og forseglet med en aluminiumshætte, der er dækket af en flip‑off hætte af plastik.

En pakning indeholder et hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hætteglasset er i nogle tilfælde omgivet af et beskyttende hylster.

Pakningsstørrelser

1×4,5 ml (45 mg)

1×5 ml (50 mg)

1×6 ml (60 mg)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Cabazitaxel "Ever Pharma" må kun klargøres og indgives af personale, som er uddannet i håndtering af cytotoksiske midler. Gravide medarbejdere må ikke håndtere det. Som med ethvert andet antineoplastisk middel skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af Cabazitaxel "Ever Pharma"-opløsninger, idet der tages hensyn til brugen af indkapslingsanordninger, personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker) og klargøringsprocedurer. Hvis Cabazitaxel "Ever Pharma" på noget tidspunkt under håndteringen kommer i kontakt med huden, skal den straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis det skulle komme i kontakt med slimhinderne, skal der straks skylles grundigt med vand.

Læs **HELE** dette afsnit grundigt. Cabazitaxel "Ever Pharma" kræver **ÉN** fortynding inden administration. Følg nedenstående instruktioner for klargøring.

Den følgende fortyndingsproces skal udføres på aseptisk vis med henblik på at klargøre infusionsvæsken.

Det kan være nødvendigt med mere end et hætteglas med koncentrat for at indgive den ordinerede dosis.

**Fortynding til infusion**

Trin 1

Det nødvendige volumen af koncentrat (10 mg/ml cabazitaxel) udtrækkes aseptisk med en gradueret sprøjte med påsat kanyle. Som eksempel vil en dosis på 45 mg Cabazitaxel "Ever Pharma" kræve 4,5 ml af koncentrat.

Cabazitaxel "Ever Pharma" 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder et overskud. Dette overskud sikrer, at det er muligt at udtrække et volumen på 4,5 ml, 5 ml eller 6 ml indeholdende 10 mg/ml cabazitaxel.

Trin 2

Injicer i en steril, PVC‑fri beholder med enten 5 % glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske. Koncentrationen af infusionsvæsken skal være mellem 0,10 mg/ml og 0,26 mg/ml.

Trin 3

Træk kanylen ud, og bland indholdet i infusionsposen eller -flasken manuelt med en vippende bevægelse.

Trin 4

Som med alle parenterale produkter skal den færdigblandede infusionsvæske undersøges visuelt inden brug. Da infusionsvæsken er overmættet, kan den udkrystallisere med tiden. I dette tilfælde må infusionsvæsken ikke anvendes, men skal kasseres.

Infusionsvæsken bør anvendes med det samme. Holdbarheden kan imidlertid være længere under de særlige forhold, der er nævnt ovenfor i pkt. 6.3.

Brug ikke PVC-infusionsbeholdere eller infusionssæt i polyurethan til fremstilling og administration af Cabazitaxel "Ever Pharma".

Cabazitaxel "Ever Pharma" må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EVER Valinject GmbH

Oberburgau 3

4866 Unterach am Attersee

Østrig

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62815

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. september 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. august 2023