1. LEGEMIDLETS NAVN

Cabazitaxel STADA 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg kabazitaksel (cabazitaxel).

Hvert hetteglass med 3 ml konsentrat inneholder 60 mg kabazitaksel.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 1,5 ml etanol (1185 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar gul eller gulbrun fet oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cabazitaxel STADA i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft som tidligere har gjennomgått et behandlingsregime med docetaksel (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av kabazitaksel bør innskrenkes til avdelinger som er spesialisert i administrering av cytostatika, og det bør bare administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruk av kjemoterapi mot kreft. Fasiliteter og utstyr for behandling av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner som hypotensjon og bronkospasme må være tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Premedikasjon
Det anbefalte premedikasjonsregimet bør gis minst 30 minutter før hver administrasjon av kabazitaksel med følgende intravenøse legemidler for å redusere risikoen for og alvorlighetsgraden av hypersensitivitet:
• antihistamin (deksklorfeniramin 5 mg eller difenhydramin 25 mg eller tilsvarende),
• kortikosteroid (deksametason 8 mg eller tilsvarende), og
• H2-antagonist (ranitidin eller tilsvarende) (se pkt. 4.4).

Antiemetika profylakse anbefales og kan gis oralt eller intravenøst etter behov.

Tilstrekkelig hydrering av pasienten må sikres under hele behandlingen for å unngå komplikasjoner som nyresvikt.

Dosering

Anbefalt dosering av kabazitaksel er 25 mg/m^2 gitt som en 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke kombinert med oral prednison eller prednisolon 10 mg gitt daglig under hele behandlingen.

Dosejustering
Dosen bør justeres hvis pasienten opplever følgende bivirkninger (graderingen refererer til Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabell 1 – Anbefalt dosejustering for bivirkninger hos pasienter som behandles med kabazitaksel

Bivirkninger	**Dosejustering**
Langvarig nøytropeni grad ≥ 3 (lengre enn 1 uke) til tross for egnet behandling, inkludert G-CSF	Utsett behandlingen inntil nøytrofiltallet er > 1500 celler/mm^3, reduser deretter dosen med kabazitaksel fra 25 mg/m^2 til 20 mg/m^2.
Febril nøytropeni eller nøytropen infeksjon	Utsett behandlingen inntil bedring eller tilfriskning, og inntil nøytrofiltallet er > 1500 celler/mm^3, reduser deretter dosen med kabazitaksel fra 25 mg/m^2 til 20 mg/m^2.
Diaré grad ≥ 3 eller vedvarende diaré til tross for egnet behandling, inkludert væske- og elektrolyttsubstitusjon	Utsett behandlingen inntil bedring eller tilfriskning, reduser deretter dosen med kabazitaksel fra 25 mg/m^2 til 20 mg/m^2.
Perifer nevropati grad ≥ 2	Utsett behandlingen inntil bedring, reduser deretter dosen med kabazitaksel fra 25 mg/m^2 til 20 mg/m^2.

Dersom pasienter fortsetter å oppleve noen av disse bivirkningene ved 20 mg/m^2, kan det vurderes å redusere dosen ytterligere til 15 mg/m^2 eller å avslutte behandlingen med kabazitaksel. Data for pasienter med doser under 20 mg/m^2 er begrenset.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon
Kabazitaksel metaboliseres i stor grad i leveren. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1 til ≤ 1,5 x øvre normalgrense (ULN) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 1,5 x ULN) bør kabazitaksel-dosen reduseres til 20 mg/m^2. Administrering av kabazitaksel til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon bør gjøres med forsiktighet og under nøye overvåkning.
Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1,5 til ≤ 3,0 x ULN) var maksimal tolerert dose (MTD) 15 mg/m^2. Dersom behandling er planlagt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, bør ikke dosen overstige 15 mg/m^2. Kun begrensede effektdata er imidlertid tilgjengelig ved denne dosen.
Kabazitaksel skal ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 x ULN) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Kabazitaksel utskilles minimalt via nyrene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som ikke krever dialyse. Pasienter med nyresykdom i sluttfasen (kreatinin clearance (CL_{CR} < 15 ml/min/1,73 m^2)) må på grunn av sin tilstand og den begrensede mengde tilgjengelige data behandles med forsiktighet og monitoreres grundig under behandlingen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre
Ingen spesifikk dosejustering ved bruk av kabazitaksel til eldre pasienter er anbefalt (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Annen samtidig legemiddelbruk
Samtidig bruk av legemidler som er sterke induktorer eller sterke hemmere av CYP3A bør unngås. Dersom pasienten likevel trenger samtidig administrering av en sterk CYP3A-hemmer, bør det vurderes å redusere kabazitakseldosen med 25 % (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke kabazitaksel i den pediatriske populasjonen.
Sikkerhet og effekt av kabazitaksel hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte
For instruksjoner om tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.
Infusjonsbeholdere av PVC og infusjonssett av polyuretan skal ikke brukes.
Kabazitaksel skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor kabazitaksel, overfor andre taksaner eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Nøytrofiltall under 1500/mm^3
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 x ULN)
- Samtidig vaksinering med gulfebervaksine (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitetsreaksjoner
Alle pasienter må premedisineres før start av infusjon med kabazitaksel (se pkt. 4.2).
Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn til hypersensitivitetsreaksjoner særlig under første og andre infusjon. Hypersensitivitetsreaksjoner kan inntreffe i løpet av noen få minutter etter start av infusjon med kabazitaksel, så fasiliteter og utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme må være tilgjengelig. Alvorlige reaksjoner kan inntreffe og kan inkludere generalisert utslett/erytem, hypotensjon og bronkospasme. Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner krever umiddelbar seponering av kabazitaksel og hensiktsmessig behandling. Pasienter som får hypersensitivitetsreaksjoner må stoppe behandlingen med kabazitaksel (se pkt. 4.3).

Beinmargssuppresjon
Beinmargssuppresjon manifestert som nøytropeni, anemi, trombocytopeni eller pancytopeni kan oppstå (se ”Risiko for nøytropeni” og ”Anemi” i pkt. 4.4 under).

Risiko for nøytropeni
Pasienter som behandles med kabazitaksel kan gis G-CSF profylaktisk i henhold til retningslinjene fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) og/eller gyldige institusjonelle retningslinjer for å redusere risikoen for eller håndtere nøytropenikomplikasjoner (febril nøytropeni, vedvarende nøytropeni eller nøytropen infeksjon). Primærprofylakse med G-CSF bør overveies hos pasienter med klinisk høyrisiko (alder > 65 år, redusert funksjonsevne, tidligere episoder med febril nøytropeni, omfattende tidligere strålingsfelter, dårlig ernæringsmessig status, eller annen alvorlig komorbiditet) som gjør dem predisponert for økte komplikasjoner av vedvarende nøytropeni. Bruk av G-CSF er vist å begrense insidens og alvorlighetsgrad av nøytropeni.
Nøytropeni er den vanligste bivirkningen av kabazitaksel (se pkt. 4.8). Ukentlig måling av fullstendig blodtall er helt nødvendig under første behandlingssyklus og deretter før hver behandlingssyklus slik at dosen kan justeres hvis nødvendig.
Dosen bør reduseres dersom febril nøytropeni eller vedvarende nøytropeni inntreffer til tross for hensiktsmessig behandling (se pkt. 4.2).
Pasienter bør ikke behandles igjen før nøytrofiltallet er økt til et nivå ≥ 1500/mm^3 (se pkt. 4.3).

Gastrointestinale sykdommer

Symptomer som abdominal smerte og ømhet, feber, vedvarende forstoppelse, diaré, med eller uten nøytropeni, kan være tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet og bør vurderes og behandles raskt. Behandlingsutsettelse eller seponering av kabazitaksel kan bli nødvendig.

Risiko for kvalme, oppkast, diaré og dehydrering
Hvis pasienter får diaré etter behandling med kabazitaksel kan de behandles med vanlig brukte legemidler mot diaré. Passende tiltak bør iverksettes for å rehydrere pasienter. Diaré kan oppstå oftere hos pasienter som tidligere har gjennomgått stråling i mage-/underlivsregionen. Dehydrering er vanligst hos pasienter på 65 år eller eldre. Hensiktsmessige tiltak skal iverksettes for å rehydrere pasienter og for å overvåke og korrigere serumelektrolyttnivåer, spesielt kalium. Behandlingsutsettelse eller dosereduksjon kan være nødvendig ved diaré grad ≥ 3 (se pkt. 4.2). Hvis pasienter opplever kvalme eller oppkast kan vanlig brukte antiemetika gis.

Risiko for alvorlige gastrointestinale reaksjoner
Gastrointestinal (GI) blødning og perforering, ileus, kolitt, inkludert fatalt utfall, har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med kabazitaksel (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales ved behandling av de pasientene som har høyest risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner: pasienter med nøytropeni, eldre, samtidig bruk av NSAIDs, antitrombotisk behandling eller antikoagulantia, og pasienter som tidligere har hatt strålingsbehandling i bekkenet eller gastrointestinal sykdom, slik som sår og GI-blødning.

Perifer nevropati
Tilfeller av perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati (f. eks. parestesier, dysestesier) og perifer motorisk nevropati har blitt observert hos pasienter som har fått kabazitaksel. Pasienter under behandling med kabazitaksel bør rådes til å informere legen før fortsatt behandling dersom symptomer på nevropati som smerte, brennende følelse, prikking, nummenhet eller svakhet utvikles. Leger bør vurdere tilstedeværelse eller forverring av nevropati før hver behandling. Behandling bør utsettes inntil symptomene er forbedret. Kabazitaksel dosen bør reduseres fra 25 mg/m^2 til 20 mg/m^2 ved vedvarende perifer nevropati grad >2 (se pkt. 4.2).

Anemi
Anemi har blitt sett hos pasienter som har fått kabazitaksel (se pkt. 4.8). Hemoglobin og hematokrit bør kontrolleres før behandling med kabazitaksel og dersom pasienter har tegn eller symptomer på anemi eller blodtap. Forsiktighet anbefales hos pasienter med hemoglobin < 10 g/dl og hensiktsmessige tiltak bør iverksettes etter klinisk indikasjon.

Risiko for nyresvikt
Nyresykdom har blitt rapportert i forbindelse med sepsis, alvorlig dehydrering på grunn av diaré, oppkast og obstruktiv uropati. Nyresvikt, inkludert tilfeller med fatalt utfall, har blitt observert. Hensiktsmessige tiltak må settes i gang for å identifisere årsak og iverksette intensiv behandling av pasientene dersom dette inntreffer.
Tilstrekkelig hydrering må sikres gjennom hele behandlingsforløpet med kabazitaksel. Pasienten bør rådes til å rapportere enhver signifikant endring i daglig urinvolum umiddelbart. Serumkreatinin bør måles ved ”baseline”, ved hver blodtelling og dersom pasienten rapporterer en endring i urinutskillelse. Behandling med kabazitaksel bør avsluttes hvis forverring av nyrefunksjon til nyresvikt ≥ CTCAE 4.0 grad 3 inntreffer.

Respiratoriske sykdommer
Interstitiell pneumoni/pneumonitt og interstitiell lungesykdom har blitt rapportert og kan ha fatalt utfall (se pkt. 4.8).
Dersom nye eller forverrede lungesymptomer utvikles, bør pasientene følges nøye opp, undersøkes umiddelbart, og få hensiktsmessig behandling. Det anbefales at behandling med kabazitaksel avbrytes til diagnose er stilt. Tidlig bruk av støttende behandling kan forbedre tilstanden. Nytten av fortsatt behandling med kabazitaksel må vurderes nøye.

Risiko for hjertearytmier

Hjertearytmier har blitt rapportert, takykardi og atrieflimmer er vanligst (se pkt. 4.8).

Eldre
Eldre pasienter (alder ≥ 65 år) kan ha større sannsynlighet for å få enkelte bivirkninger, inkludert nøytropeni og febril nøytropeni (se pkt. 4.8).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Behandling med kabazitaksel er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 x ULN) (se pkt. 4.3 og 5.2).
Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon bør dosen reduseres (total bilirubin > 1 til ≤ 1,5 x ULN eller ASAT > 1,5 x ULN) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaksjoner
Samtidig administrering av sterke CYP3A-hemmere bør unngås på grunn av at de kan øke serumkonsentrasjonen av kabazitaksel (se pkt. 4.2 og 4.5). Dersom samtidig administrering av en sterk CYP3A-hemmer ikke kan unngås, bør tett oppfølging med hensyn til toksisitet og dosereduksjon av kabazitaksel vurderes (se pkt. 4.2 og 4.5).
Samtidig administrering av sterke CYP3A-induktorer bør unngås på grunn av at de kan redusere plasmakonsentrasjonen av kabazitaksel (se pkt. 4.2 og 4.5).

Hjelpestoffer
Dette legemidlet inneholder 1185 mg (1,5 ml) etanol (alkohol) i hvert hetteglass.

En dose på 2,66 ml av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 15 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 2,5 mg/100 ml.

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier har vist at kabazitaksel hovedsaklig metaboliseres via CYP3A (80 % til 90 %) (se pkt. 5.2).

CYP3A-hemmere
Gjentatt administrering av ketokonazol (400 mg en gang daglig), en sterk CYP3A-hemmer, førte til 20 % nedgang i clearance av kabazitaksel, tilsvarende en 25 % økning i AUC. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør derfor unngås (f. eks. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin, vorikonazol) fordi økt plasmakonsentrasjon av kabazitaksel kan inntreffe (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administrering av aprepitant, en moderat CYP3A-hemmer, hadde ingen innvirkning på clearance av kabazitaksel.

CYP3A-induktorer
Gjentatt administrering av rifampin (600 mg en gang daglig), en sterk CYP3A-induktor, førte til 21 % økning i clearance av kabazitaksel, tilsvarende en 17 % reduksjon i AUC. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer bør derfor unngås (f. eks. fenytoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital)

fordi redusert plasmakonsentrasjon av kabazitaksel kan inntreffe (se pkt. 4.2 og 4.4). Pasienter bør også la være å bruke johannesurt.

OATP1B1
Kabazitaksel hemmer transportproteinene i Organisk Anion Transport Polypeptid OATP1B1 *in vitro*. Det er en mulig risiko for interaksjon med OATP1B1-substrater (f. eks. statiner, valsartan, repaglinid), særlig i løpet av infusjonstiden (1 time) og opptil 20 minutter etter endt infusjon. Det anbefales at OATP1B1-substrater ikke gis i tidsrommet 12 timer før og minst 3 timer etter infusjonen.

Vaksiner
Administrering av levende eller levende svekkede vaksiner til pasienter som er immunkompromitterte på grunn av kjemoterapeutika kan resultere i alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksinering med en levende svekket vaksine bør unngås hos pasienter som får kabazitaksel. Drepte eller inaktiverte vaksiner kan gis, responsen kan imidlertid være redusert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er ingen data på bruk av kabazitaksel hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet ved maternotoksiske doser (se pkt. 5.3) og at kabazitaksel krysser placentabarrieren (se pkt. 5.3). Som andre cytotoksiske legemidler kan kabazitaksel forårsake føtal skade hos eksponerte gravide kvinner.
Kabazitaksel anbefales ikke brukt under graviditet eller av kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon.

Amming
Tilgjengelige farmakokinetiske data hos dyr har påvist utskillelse av kabazitaksel og dets metabolitter i melk (se pkt. 5.3). Det kan ikke utelukkes at det diende barnet utsettes for risiko.
Kabazitaksel bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet
Dyrestudier har vist at kabazitaksel påvirker reproduksjonssystemet hos hannrotter og hannhunder uten noen funksjonell effekt på fertilitet (se pkt. 5.3). Tatt i betraktning taksaners farmakologiske aktivitet, gentoksiske potensiale og den effekten flere legemidler i denne klassen har på fertilitet i dyrestudier, kan likevel ikke en effekt på fertilitet utelukkes hos menn.

På grunn av mulige effekter på menns kjønnsceller og potensiell eksponering via seminalvæske, bør menn som behandles med kabazitaksel bruke sikker prevensjon i hele behandlingsperioden og det er anbefalt å fortsette med dette i inntil 6 måneder etter siste dose av kabazitaksel. På grunn av potensiell eksponering via seminalvæske, bør menn som behandles med kabazitaksel unngå at en annen person kommer i kontakt med ejakulatet gjennom hele behandlingsperioden. Menn som behandles med kabazitaksel anbefales å søke råd om lagring av spermier før behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kabazitaksel har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden det kan forårsake utmattelse (fatigue) og svimmelhet. Pasienter bør anbefales å ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever disse bivirkningene i løpet av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten til kabazitaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon ble evaluert i 3 randomiserte, åpne, kontrollerte studier (TROPIC, PROSELICA og CARD) totalt 1092 pasienter med metastatisk

kastrasjonsresistent prostatakreft som ble behandlet med 25 mg/m^2 kabazitaksel én gang hver 3. uke. Pasientene hadde en median behandlingsvarighet på 6 til 7 sykluser kabazitaksel.

Insidensen fra den samlede analysen av disse 3 studiene er presentert i tabellen under.

De vanligste bivirkningene av alle grader var anemi (99,0 %), leukopeni (93,0 %), nøytropeni (87,9 %), trombocytopeni (41,1 %), diaré (42,1 %), fatigue (25,0 %) og asteni (15,4 %). De vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 som forekom hos minst 5 % av pasientene var nøytropeni (73,1 %), leukopeni (59,5 %), anemi (12,0 %), febril nøytropeni (8,0 %) og diaré (4,7 %).

Seponering av behandling på grunn av bivirkninger forekom med lignende frekvenser i de 3 studiene (18,3 % i TROPIC, 19,5 % i PROSELICA og 19,8 % i CARD) hos pasienter som fikk kabazitaksel. De vanligste bivirkningene (> 1,0 %) som forårsaket seponering avkabazitaksel var hematuri, fatigue og nøytropeni.

Bivirkningstabell
Bivirkningene er ført opp i tabell 2 i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategorier. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad. Intensiteten til bivirkningene er gradert i henhold til CTCAE 4.0 (grad ≥ 3 = G ≥ 3).

Frekvens er basert på alle grader og definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Rapporterte bivirkninger og hematologiske unormaliteter med kabazitaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon fra samlet analyse (n = 1092)

MedDRA-systemorganklasser	**Bivirkninger**	**Alle grader n (%)**			**Grad ≥ 3 n (%)**
		Svært vanlig	**Vanlig**	**Mindre vanlige**	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nøytropen infeksjon/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septisk sjokk			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulitt			8 (0,7)	3 (0,3)
	Urinveis-infeksjon		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influensa		22 (2,0)		0
	Cystitt		22 (2,0)		2 (0,2)
	Øvre luftveis-infeksjon		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni[a]*	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemi[a]	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeni[a]	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopeni[a]	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febril nøytropeni		87 (8,0)		87 (8,0)
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet			7 (0,6)	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	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)
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet		45 (4,1)		0

	Angst		13 (1,2)		0
	Forvirring		12 (1,1)		2 (0,2)
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi		64 (5,9)		0
	Smakssanslidelse		56 (5,1)		0
	Perifer nevropati		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifer sensorisk nevropati		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polynevropati			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesi		46 (4,2)		0
	Hypoestesi		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Svimmelhet		63 (5,8)		0
	Hodepine		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargi		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Isjias			9 (0,8)	1 (< 0,1)
Øyesykdommer	Konjunktivitt		11 (1,0)		0
	Økt tåreflod		22 (2,0)		0
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Hjertesykdommer*	Atrieflimmer		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Karsykdommer	Hypotensjon		38 (3,5)		5 (0,5)
	Dyp venetrombose		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertensjon		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatisk hypotensjon			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Hetetokter		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Flushing			9 (0,8)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné		97 (8,9)		9 (0,8)
	Hoste		79 (7,2)		0
	Orofaryngeal smerte		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Pneumoni		26 (2,4)		16 (1,5)
	Pulmonal embolisme		30 (2,7)		23 (2,1)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	460 (42,1)			51 (4,7)
	Kvalme	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oppkast	207 (19,0)			14 (1,3)
	Konstipasjon	202 (18,5)			8 (0,7)
	Abdominale smerter		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsi		53 (4,9)		0
	Smerter i øvre del av magen		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemoroider		22 (2,0)		0
	Gastroøsofagal reflukssykdom		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektal blødning		14 (1,3)		4 (0,4)
	Tørr munn		19 (1,7)		2 (0,2)
	Oppblåst mage		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatitt		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7(0,6)	5 (0,5)
	Gastritt			10 (0,9)	0
	Kolitt*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinal perforasjon			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Gastrointestinal blødning			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi		80 (7,3)		0
	Tørr hud		23 (2,1)		0

	Erytem			8 (0,7)	0
	Neglelidelse		18 (1,6)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgi		88 (8,1)		9 (0,8)
	Smerter i ekstremitetene		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskelspasmer		51 (4,7)		0
	Myalgi		40 (3,7)		2 (0,2)
	Muskel-skjelett-brystsmerter		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskelsvakhet		31 (2,8)		1 (0,2)
	Smerter i flanken		17 (1,6)		5 (0,5)
Sykdommer i nyre og urinveier	Akutt nyresvikt		21 (1,9)		14 (1,3)
	Nyresvikt			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuri		52 (4,8)		0
	Renal kolikk		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuri	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakiuri		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefrose		25 (2,3)		13 (1,2)
	Urinretensjon		36 (3,3)		4 (0,4)
	Urininkontinens		22 (2,0)		0
	Obstruksjon i uretra			8 (0,7)	6 (0,5)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Smerter i bekken		20 (1,8)		5 (0,5)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse (fatigue)	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteni	227 (20,8)			32 (2,9)
	Feber		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifert ødem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflammasjon i mukosa		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
	Malaise		21 (1,9)		0
Undersøkelser	Vektnedgang		81 (7,4)		0
	Aspartat amino-transferase-økning		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Transaminase-økning			7 (0,6)	1 (< 0,1)

[a] basert på laboratorieverdier
* se detaljert avsnitt under

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni og assosierte kliniske hendelser
Bruk av G-CSF er vist å begrense insidensen og alvorlighetsgraden av nøytropeni (se pkt. 4.2 og 4.4). Insidensen av nøytropeni grad ≥ 3 basert på laboratoriedata varierte avhengig av bruk av G-CSF fra 44,7 % til 76,7 %, med den laveste insidensen rapportert når profylakse med G-CSF ble brukt. Tilsvarende varierte insidensen av grad ≥ 3 febril nøytropeni fra 3,2 % til 8,6 %.
Komplikasjoner av nøytropeni (inkludert febril nøytropeni, nøytropen infeksjon/sepsis og nøytropen kolitt) som i noen tilfeller fikk fatalt utfall, ble rapportert hos 4,0 % av pasientene når primærprofylakse med G-CSF ble brukt, og hos 12,8 % av pasientene ellers.

Hjertesykdom og arytmier

I den samlede analysen ble hjertesykdommer rapportert hos 5,5 % av pasientene, hvorav 1,1 % hadde hjertearytmier grad ≥ 3. Insidensen av takykardi med kabazitaksel var 1,0 %, hvorav mindre enn 0,1 % var grad ≥ 3. Insidensen av atrieflimmer var 1,3 %. Hjertesvikttilfeller ble rapportert for 2 pasienter (0,2 %), hvorav den ene resulterte i et dødelig utfall. Fatal ventrikkelflimmer ble rapportert for 1 pasient (0,3 %) og hjertestans for 3 pasienter (0,5 %). Ingen av tilfellene ble vurdert som relatert til behandlingen av utprøveren.

Hematuri
I den samlede analysen var hematurifrekvens av alle grader 18,8 % ved 25 mg/m^2 (se pkt. 5.1). Konfunderende årsaker når de er dokumentert, som sykdomsprogresjon, instrumentering, infeksjon eller behandling med antikoagulantia/NSAID/acetylsalisylsyre ble identifisert i nesten halvparten av tilfellene.

Andre unormale laboratoriedata
I samlet analyse, var insidensen av anemi grad ≥ 3, økt ASAT, ALAT og bilirubin basert på unormale laboratoriedata henholdsvis 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % og 0,5 %.

Gastrointestinale sykdommer
Kolitt (inkludert enterokolitt og nøytropen enterokolitt) og gastritt har blitt observert. Gastrointestinal blødning, gastrointestinal perforasjon og ileus (tarmobstruksjon) har også blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Respiratoriske sykdommer
Tilfeller av interstitiell pneumoni/pneumonitt og interstitiell lungesykdom, noen ganger fatal, har blitt rapportert med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) (se pkt. 4.4).

Sykdommer i nyrer og urinveier
Cystitt på grunn av "radiation recall"-fenomen, inkludert hemoragisk cystitt, var sjeldent rapportert.

Pediatrisk populasjon
Se pkt. 4.2.

Spesielle pasientgrupper

Eldre
Blant de 1092 pasientene som ble behandlet med kabazitaksel 25 mg/m^2 i prostatakreftstudien var 755 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 238 pasienter over 75 år. Følgende ikke-hematologiske bivirkninger ble rapportert ≥ 5 % oftere av pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter: fatigue (33,5 % vs. 23,7 %), asteni (23,7 % vs. 14,2 %), obstipasjon (20,4 % vs. 14,2 %) og dyspné (10,3 % vs. 5,6 %) henholdsvis. Nøytropeni (90,9 % vs. 81,2 %) og trombocytopeni (48,8 % vs. 36,1 %) var også 5 % høyere hos pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Nøytropeni og febril nøytropeni grad ≥ 3 ble rapportert med de største forskjellene mellom de to aldersgruppene (henholdsvis 14 % og 4 % høyere hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent antidot til kabazitaksel. Forventede komplikasjoner av overdose vil bestå av forverring av bivirkninger som beinmargssuppresjon og gastrointestinale lidelser. Ved overdose bør pasienten være på en spesialavdeling og overvåkes nøye. Pasienter bør få terapeutisk G-CSF så fort som mulig etter at overdosen oppdages. Andre symptomlindrende tiltak bør settes igang.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, taksaner, ATC-kode: L01C D04

Virkningsmekanisme
Kabazitaksel er et antineoplastisk middel som virker ved å forstyrre mikrotubulinettverket i celler. Kabazitaksel bindes til tubulin og fremmer sammensetningen av tubulin til mikrotubuli samtidig som nedbrytning hemmes. Dette fører til stabilisering av mikrotubuli, noe som resulterer i hemming av mitotiske og interfase funksjoner i cellene.

Farmakodynamiske effekter
Kabazitaksel viste et bredt spekter av antitumoraktivitet mot avanserte humane tumorer som var xenotransplantert i mus. Kabazitaksel er aktiv i docetaksel-sensitive tumorer. I tillegg viste kabazitaksel aktivitet i tumormodeller som ikke var sensitive for kjemoterapi inkludert docetaksel.

Klinisk effekt og sikkerhet
Effekten og sikkerheten til kabazitaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon ble evaluert i en randomisert, åpen, internasjonal, multisenter fase III-studie (EFC6193-studien), hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft som tidligere hadde blitt behandlet med et regime som inkluderte docetaksel.

Total overlevelse (OS) var det primære endepunktet i studien.
Sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse [PFS (definert som tid fra randomisering til det som inntraff først av tumorprogresjon, prostataspesifikt antigen (PSA) progresjon, smerteprogresjon, eller død uansett årsak), tumorresponsrate basert på Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), PSA-progresjon (definert som ≥ 25 % økning eller > 50 % hos henholdsvis PSA ikke-respondere eller respondere), PSA-respons (minst 50 % reduksjon i PSA-serumnivå), smerteprogresjon [vurdert ut fra Present Pain Intensity (PPI)-skalaen fra McGill-Melzack-spørreskjemaet og en analgetisk score (AS)] og smerterespons (definert som minst 2-poengs reduksjon fra grunnlinje median PPI uten samtidig økning i AS, eller ≥ 50 % reduksjon i bruk av smertestillende midler sammenlignet med grunnlinje gjennomsnittlig AS uten samtidig økt smerte).

Totalt 755 pasienter ble randomisert til å få enten kabazitaksel 25 mg/m^2 intravenøst hver tredje uke i maksimalt 10 kurer med 10 mg prednison eller prednisolon oralt daglig (n=378), eller til å få mitoksantron 12 mg/m^2 intravenøst hver tredje uke i maksimalt 10 kurer med 10 mg prednison eller prednisolon oralt daglig (n=377).

Denne studien inkluderte pasienter over 18 år med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft, enten målbart med RECIST-kriterier eller ikke målbar sykdom med stigende PSA-nivåer eller forekomst av nye lesjoner, og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus 0 til 2. Pasientene måtte ha nøytrofiler > 1500/mm^3, blodplater > 100.000/mm^3, hemoglobin > 10 g/dl, kreatinin < 1,5 x ULN, total bilirubin < 1 x ULN, ASAT og ALAT < 1,5 x ULN.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt i anamnesen, myokardinfarkt i løpet av de siste 6 måneder, eller pasienter med ukontrollert hjertearytmi, angina pectoris, og/eller hypertensjon ble ikke inkludert i studien.

Demografi, inkludert alder, etnisitet og ECOG funksjonsstatus (0 til 2) ble balansert mellom behandlingsarmene. I kabazitakselgruppen var gjennomsnittsalder 68 år (46-92) og den etniske fordelingen var 83,9 % kaukasiere, 6,9 % asiatiske/orientalske, 5,3 % svarte og 4 % andre.

Median antall behandlingskurer var 6 i kabazitakselgruppen og 4 i mitoksantrongruppen. Antall pasienter som fullførte studiebehandlingen (10 kurer) var henholdsvis 29,4 % og 13,5 % i kabazitakselgruppen og kontrollgruppen.

Total overlevelse var signifikant lengre med kabazitaksel sammenlignet med mitoksantron (henholdsvis 15,1 måneder versus 12,7), med 30 % redusert risiko for død sammenlignet med mitoksantron (se tabell 3 og figur 1).

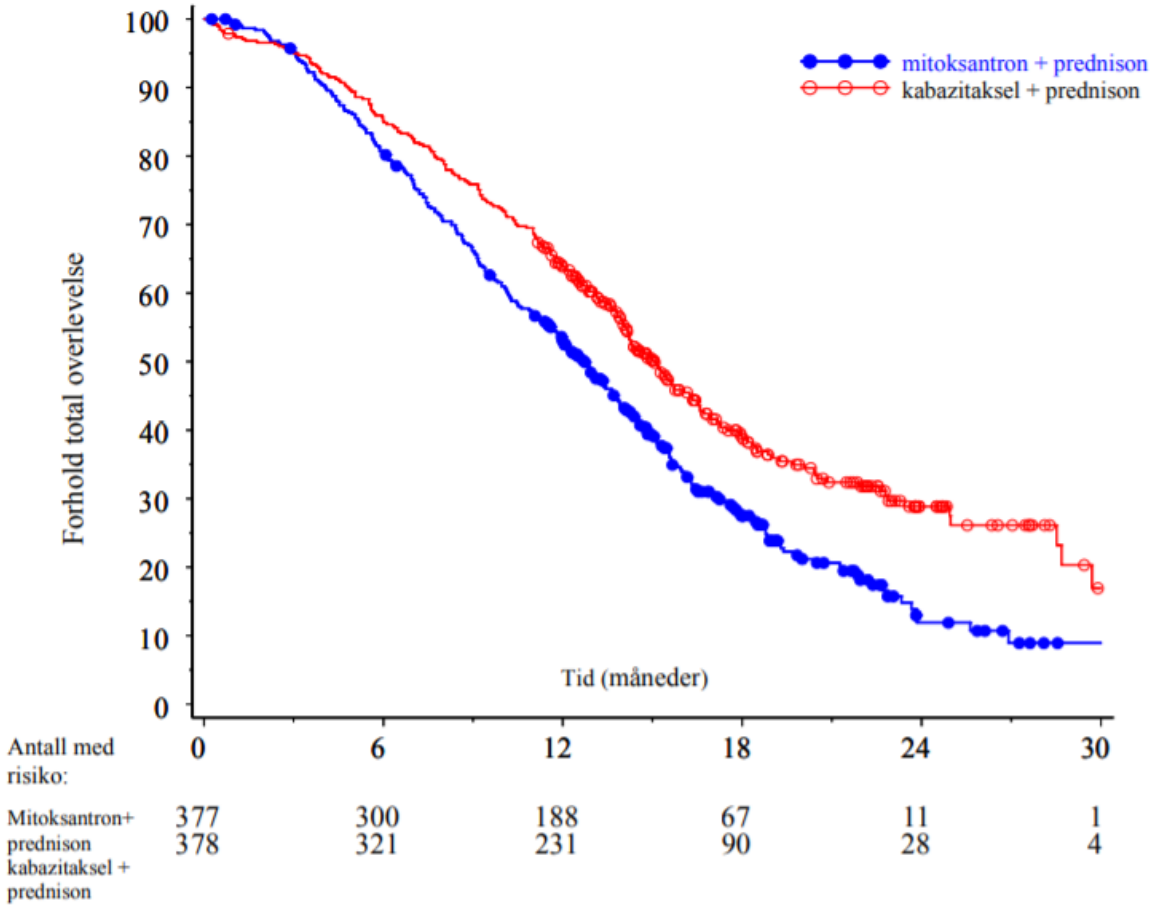
En undergruppe med 59 pasienter hadde tidligere fått kumulativ docetaksel-dose < 225 mg/m² (29 pasienter i kabazitakselarmen, 30 pasienter i mitoksantronarmen). Det var ingen signifikant forskjell i total overlevelse for denne pasientgruppen (HR (95 % konfidensintervall, KI) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabell 3 Effekt av kabazitaksel i EFC6193-studien i behandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

	Kabazitaksel + prednison n = 378	**Mitoxantron + Prednisolon n = 377**
Samlet overlevelse		
Antal pasienter, som døde (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Median overlevelse (måneder) (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-verdi	< 0,0001	

[1]HR estimert med Cox-modellen; en hazard ratio under 1 favoriserer kabazitaksel

Figur 1: Kaplan Meier total overlevelseskurve (EFC6193)



Det var bedring i PFS i kabazitakselarmen sammenlignet med mitoksantronarmen, henholdsvis 2,8 (2,4-3,0) måneder versus 1,4 (1,4-1,7), HR (95 % KI) 0,74 (0,64-0,86), p < 0,0001.

Det var en signifikant høyere tumorresponsrate på 14,4 % (95 % KI: 9,6-19,3) hos pasienter i kabazitakselarmen sammenlignet med 4,4 % (95 % KI I: 1,6-7,2) hos pasienter i mitoksantronarmen, p=0,0005.

Sekundære PSA-endepunkter var positive i kabazitakselarmen. Median tid til PSA-progresjon var på 6,4 måneder (95 % KI: 5,1-7,3) hos pasienter i kabazitakselarmen sammenlignet med 3,1 måneder (95 % KI: 2,2-4,4) i mitoksantronarmen, HR 0,75 (95 % KI: 0,63-0,90), p=0,0010. PSA-responsen var 39,2 % hos pasienter i kabazitakselarmen (95 % KI: 33,9-44,5) versus 17,8 % hos pasienter som fikk mitoksantron (95 % KI: 13,7-22,0), p=0,0002.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsarmene når det gjaldt smerteprogresjon og smerterespons.

I en non-inferiority, multisenter, multinasjonal, randomisert, åpen fase III-studie (EFC11785-studien), ble 1200 pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft, som tidligere var behandlet med et docetakselholdig regime, randomisert til enten kabazitaksel 25 mg/m^2 (n=602) eller 20 mg/m^2 (n=598). Total overlevelse (OS) var det primære effektendepunktet.
Studien nådde sitt primære mål om å vise non-inferiority for kabazitaksel 20 mg/m^2 sammenlignet med 25 mg/m^2 (se tabell 4). En statistisk signifikant større prosentandel (p < 0.001) av pasientene utviste en PSA-

respons i gruppen som fikk 25 mg/m^2 (42,9 %) sammenlignet med gruppen som fikk 20 mg/m^2 (29,5 %). Det ble observert en statistisk signifikant høyere risiko for PSA-progresjon hos pasienter med dosen på 20 mg/m^2 i forhold til dosen på 25 mg/m^2 (HR 1,195; 95 % KI: 1,025 til 1,393). Det var ingen statistisk forskjell med hensyn til de andre sekundære endepunktene (PFS, tumor- og smerterespons, tumor- og smerteprogresjon, samt fire subkategorier av FACT-P).

Tabell 4 Total overlevelse i EFC11785-studien for kabazitaksel 25 mg/m^2-armen versus kabazitaksel 20 mg/m^2-armen (Intent-to-treat (ITT)-analyse) – Primært effektendepunkt

	CBZ20 + PRED n = 598	**CBZ25 + PRED n = 602**
Total overlevelse		
Antall dødsfall, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Median overlevelse (95 % KI) (måneder)	13,4 (12,19 – 14,88)	14,5 (13,47 – 15,28)
Hazarad ratio[a]		
versus CBZ25 + PRED	1,024	–
1-sidet 98,89 % UCI	1,184	–
1-sidet 95 % LCI	0,922	–

CBZ20 = kabazitaksel 20 mg/m^2, CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m^2, PRED = prednison/prednisolon
KI = konfidensintervall, LCI = nedre grense av konfidensintervallet, UCI = øvre grense av konfidensintervallet
[a] *Hazard* ratio er estimert ved bruk av Cox proporsjonal hazard regresjonsmodell. En hazard ratio < 1 indikerer en lavere risiko for kabazitaksel 20 mg/m^2 i forhold til 25 mg/m^2.

Sikkerhetsprofilen til kabazitaksel 25 mg/m^2 sett i EFC11785-studien var kvalitativt og kvantitativt tilsvarende den som var sett i EFC6193-studien. EFC11785-studien viste en bedre sikkerhetsprofil for kabazitaksel-dosen på 20 mg/m^2.

Tabell 5 Oppsummering av sikkerhetsdata for kabazitaksel 25 mg/m^2-armen versus kabazitaksel 20 mg/m^2-armen i EFC11785-studien

	CBZ20+PRED n = 580	**CBZ25+PRED n = 595**
Median antall sykluser/ median behandlingslengde	6 / 18 uker	7 / 21 uker
Antall pasienter med dosereduksjon, n (%)	Fra 20 til 15 mg/m^2: 58 (10,0 %) Fra 15 til 12 mg/m^2: 9 (1,6 %)	Fra 25 til 20 mg/m^2: 128 (21,5 %) Fra 20 til 15 mg/m^2: 19 (3,2 %) Fra 15 til 12 mg/m^2: 1 (0,2 %)
Bivirkning av alle grader[a] (%)		
Diaré	30,7	39,8
Kvalme	24,5	32,1
Utmattelse (fatigue)	24,7	27,1
Hematuri	14,1	20,8
Asteni	15,3	19,7
Nedsatt appetitt	13,1	18,5
Oppkast	14,5	18,2
Obstipasjon	17,6	18,0
Ryggsmerter	11,0	13,9
Klinisk nøytropeni	3,1	10,9
Urinveisinfeksjon	6,9	10,8
Perifer sensorisk nevropati	6,6	10,6
Dysgeusi	7,1	10,6
Grad ≥ 3 bivirkninger[b] (%)		
Klinisk nøytropeni	2,4	9,6
Febril nøytropeni	2,1	9,2

Hematologiske abnormiteter[c] (%)		
Grad ≥ 3 nøytropeni	41,8	73,3
Grad ≥ 3 anemi	9,9	13,7
Grad ≥ 3 trombocytopeni	2,6	4,2

CBZ20 = kabazitaksel 20 mg/m^2, CBZ25 = kabazitaksel 25 mg/m^2, PRED = prednison/prednisolon
[a] Bivirkninger av alle grader med en forekomst høyere enn 10 %
[b] Grad ≥ 3 bivirkninger med en forekomst høyere enn 5 %
[c] Basert på laboratorieverdier

I en prospektiv, multinasjonal, randomisert, aktiv-kontrollert og åpen fase IV-studie (LPS14201/CARD-studien) ble 255 pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC), som tidligere var behandlet i hvilken som helst rekkefølge med et docetakselholdig regime og med et AR-målrettet legemiddel (abirateron eller enzalutamid, med sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter behandlingsstart), randomisert for å motta enten kabazitaksel 25 mg/m^2 hver 3. uke pluss prednison/prednisolon 10 mg daglig (n=129) eller AR-målrettede legemidler (abirateron 1000 mg én gang daglig pluss prednison/prednisolon 5 mg to ganger daglig eller enzalutamid 160 mg daglig) (n=126). Radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) som definert av Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) var det primære endepunktet. Sekundære endepunkter inkluderte total overlevelse, progresjonsfri overlevelse, PSA-respons og tumorrespons.

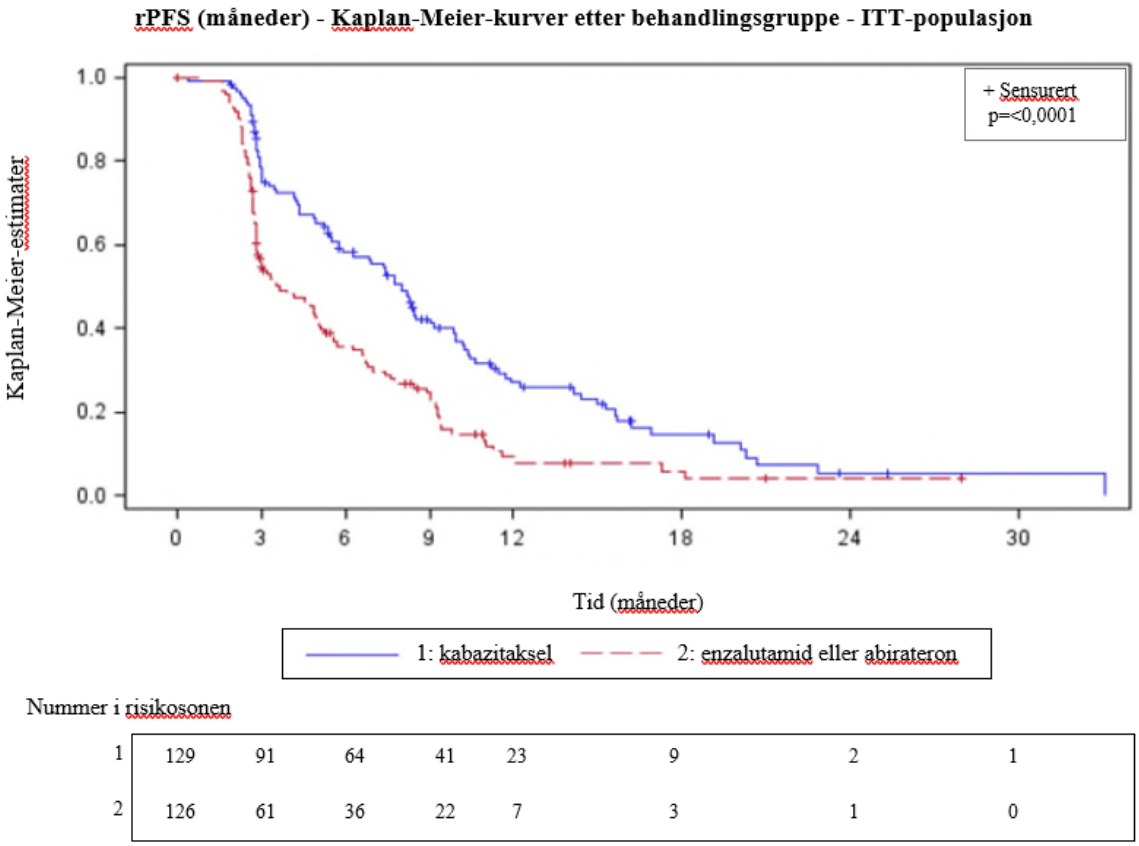
Demografi og sykdomskarakteristikker ble balansert mellom behandlingsarmene. Ved baseline var den totale medianalderen 70 år, 95 % av pasientene hadde en ECOG funksjonsstatus (PS) på 0 til 1 og medianverdien på Gleason score var 8. 61 prosent (61 %) av pasientene ble tidligere behandlet med et AR-målrettet legemiddel etter tidligere behandling med docetaksel.

Studien nådde sitt primære endepunkt: rPFS var signifikant lengre med kabazitaksel sammenlignet med AR-målrettet legemiddel (henholdsvis 8,0 måneder vs. 3,7), med en 46 % reduksjon i risikoen for radiologisk progresjon sammenlignet med AR-målrettet legemiddel (se tabell 6 og figur 2).

Tabell 6 - Effekt av kabazitaksel i CARD-studien ved behandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (Intent-to-treat (ITT)-analyse) – Radiologisk progresjonsfri overlevelse

	(rPFS)	
	kabazitaksel + prednison/prednisolon + G-CSF n = 129	AR-målrettet legemiddel: abirateron + prednison/prednisolon eller enzalutamid n = 126
Antall hendelser på cut-off dato (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Median rPFS (måneder) (95 % KI)	8,0 (5,7 til 9,2)	3,7 (2,8 til 5,1)
Hazard ratio (HR) (95 % KI)	0,54 (0,40 til 0,73)	
p-verdi[1]	< 0,0001	

[1] Stratifisert log-rank test, terskel for statistisk signifikans = 0,05



Figur 2: Primært endepunkt: Kaplan-Meier-kurve for radiologisk PFS (ITT-populasjon)
Skalamerkene indikerer sensurerte data.

Planlagte undergruppeanalyser for rPFS basert på stratifiseringsfaktorer ved randomisering ga en hazard ratio på 0,61 (95 % KI: 0,39 til 0,96) hos pasienter som tidligere fikk et AR-målrettet legemiddel før docetaksel og en hazard ratio på 0,48 (95 % KI: 0,32 til 0,70) hos pasienter som tidligere mottok et AR-målrettet legemiddel etter docetaksel.

Kabazitaksel var statistisk overlegen de AR-målrettede komparatorene for hvert av de alfa-beskyttede nøkkelsekundære endepunktene inkludert total overlevelse (13,6 måneder for kabazitaksel-armen vs. 11,0 måneder for AR-målrettet legemiddelarm, HR 0,64, 95 % KI: 0,46 til 0,89; p=0,008), progresjonsfri overlevelse (4,4 måneder for kabazitaksel-armen vs. 2,7 måneder for AR-målrettet legemiddelarm, HR 0,52; 95 % KI: 0,40 til 0,68), bekreftet PSA-respons (36,3 % for kabazitaksel -armen vs. 14,3 % AR-målrettet legemiddelarm, p=0,0003) og beste tumorrespons (36,5 % for kabazitaksel-armen vs. 11,5 % for AR-målrettet legemiddelarm, p=0,004).

Sikkerhetsprofilen til kabazitaksel 25 mg/m^2 observert i CARD-studien var generelt konsistent med den som ble observert i TROPIC- og PROSELICA-studiene (se pkt. 4.8). Insidensen av grad ≥ 3 bivirkninger var 53,2 % i kabazitaksel-armen vs. 46,0 % i den AR-målrettede legemiddelarmen. Insidensen av alvorlige bivirkninger grad ≥ 3 var 31,7 % i kabazitaksel-armen vs. 37,1 % i den AR-målrettede armen. Insidensen av pasienter som permanent avbrøt studiebehandlingen på grunn av bivirkninger var 19,8 % i kabazitaksel-armen mot 8,1 % i den AR-målrettede armen. Insidensen av pasienter som hadde en bivirkning som førte til døden var 5,6 % i kabazitaksel-armen mot 10,5 % i den AR-målrettede armen.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kabazitaksel i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved indikasjon prostatakreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Kabazitaksel ble undersøkt i en åpen multisenter fase 1/2-studie med totalt 39 pediatriske pasienter (i alderen 4-18 år i fase 1-delen av studien og i alderen 3-16 år i fase 2-delen av studien). Fase 2-delen viste ingen effekt av kabazitaksel som monoterapi i den pediatriske populasjonen med tilbakevendende eller refraktær diffus indre pontin gliom (DIPG) og høygradig gliom (HGG) behandlet med 30 mg/m^2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført med 170 pasienter med avanserte solide tumorer (n=69), metastatisk brystkreft (n=34) og metastatisk prostatakreft (n=67). Disse pasientene fikk 10 til 30 mg/m^2 kabazitaksel ukentlig eller hver tredje uke.

Absorpsjon
Etter 1 times intravenøs administrasjon av 25 mg/m^2 kabazitaksel hos pasienter med metastatisk prostatakreft (n=67), var C_{max} 226 ng/ml (Variasjonskoeffisient (CV): 107 %) og ble nådd på slutten av 1-times infusjonen (t_{max}). Gjennomsnittlig AUC var 991 ng.t/ml (CV: 34 %).
Ingen større avvik fra doseproporsjonaliteten ble observert fra 10 til 30 mg/m² hos pasienter med avanserte solide tumorer (n=126).

Distribusjon
Distribusjonsvolumet (Vss) var 4870 l (2640 l/m² for en pasient med en median BSA på 1,84 m²) ved steady state.
In vitro var binding av kabazitaksel til humane serumproteiner 89-92 % og ble ikke mettet opp til 50.000 ng/ml, som dekker den maksimale konsentrasjonen observert i kliniske studier. Kabazitaksel bindes hovedsaklig til humant serumalbumin (82,0 %) og lipoproteiner (87,9 % til HDL, 69,8 % til LDL, og 55,8 % til VLDL). Konsentrasjonsfordelingen blod-til-plasma *in vitro* i humant blod varierte fra 0,90 til 0,99 noe som indikerer at kabazitaksel var likt fordelt mellom blod og plasma.

Biotransformasjon
Kabazitaksel metaboliseres i stor grad i leveren (> 95 %), hovedsaklig av CYP3A-isoenzymet (80 % til 90 %). Kabazitaksel er hovedforbindelsen som sirkulerer i humant plasma. Syv metabolitter ble detektert i plasma (inkludert 3 aktive metabolitter dannet via O-demetylering), hvorav hovedmetabolitten står for 5 % av utgangseksponeringen. Ca 20 metabolitter av kabazitaksel skilles ut i human urin og feces.
Basert på *in vitro*-studier er det en potensiell risiko for at kabazitaksel i klinisk relevante konsentrasjoner kan virke hemmende på andre legemidler som er hovedsaklig CYP3A-substrater. En klinisk studie har imidlertid vist at kabazitaksel (25 mg/m^2 gitt som en enkelt 1-times infusjon) ikke påvirket plasmanivået av midazolam, som er et probesubstrat for CYP3A. I terapeutiske doser forventes det derfor ikke at samtidig administrering av CYP3A-substrater og kabazitaksel til pasienter skal få noen klinisk betydning.
Det er ingen potensiell risiko for hemming av legemidler som er substrater for andre CYP-enzymer (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 og 2D6) og heller ikke potensiell risiko for induksjon av kabazitaksel på legemidler som er substrater for CYP1A, CYP2C9, og CYP3A. Kabazitaksel hemmet ikke den viktigste metaboliseringsmekanismen for warfarin til 7-hydroksywarfarin *in vitro*, som medieres av CYP2C9. Derfor forventes ingen farmakokinetisk interaksjon av kabazitaksel på warfarin *in vivo*.
In vitro hemmet ikke kabazitaksel Multidrug-Resistant Proteins (MRP): MRP1 og MRP2 eller Organisk Kationtransportør (OCT1). Kabazitaksel hemmet transporten av P-glykoprotein (PgP) (digoksin, vinblastin), brystkreftresistensprotein (BCRP) (metotreksat) og organisk aniontransporterende polypeptid OATP1B3 (CCK8), ved konsentrasjoner minst 15 ganger høyere enn observert i klinisk setting, mens transport av OATP1B1 (østradiol-17β-glukuronid) ble hemmet ved bare 5 ganger høyere konsentrasjon enn observert i klinisk setting. Derfor er risiko for interaksjon med MRP-, OCT1-, PgP-, BCRP- OG OATP1B3-substrater

lite sannsynlig in vivo ved doseringen 25 mg/m^2. Det er en mulig risiko for interaksjon med OATP1B1-transportøren, særlig i løpet av infusjonstiden (1 time) og opptil 20 minutter etter avsluttet infusjon (se pkt. 4.5).

Eliminasjon
Etter en 1-times intravenøs infusjon av 25 mg/m^2 [14C]-kabazitaksel hos pasienter ble ca 80 % av dosen eliminert i løpet av 2 uker. Kabazitaksel skilles hovedsaklig ut i feces som tallrike metabolitter (76 % av dosen); mens renal utskillelse av kabazitaksel og dets metabolitter står for mindre enn 4 % av dosen (2,3 % som uendret legemiddel i urin).

Kabazitaksel hadde en høy plasmaclearance på 48,5 l/t (26,4 l/t/m^2 for en pasient med median BSA på 1,84 m²) og en lang terminal halveringstid på 95 timer.

Spesielle pasientgrupper
Eldre pasienter
I den populasjonsfarmakokinetiske analysen med 70 pasienter på 65 år eller eldre (57 pasienter fra 65 til 75 år og 13 pasienter over 75 år) ble det ikke observert noen effekt av alder på farmakokinetikken til kabazitaksel.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av kabazitaksel har ikke blitt fastslått hos barn og ungdom under 18 år.

Nedsatt leverfunksjon
Kabazitaksel skilles hovedsakelig ut via hepatisk metabolisme. En dedikert studie hos 43 kreftpasienter med nedsatt leverfunksjon viste ingen virkning på farmakokinetikken til kabazitaksel av lett (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) nedsatt leverfunksjon. Maksimal tolerert dose (MTD) var henholdsvis 20 og 15 mg/m^2 kabazitaksel.
Hos 3 pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 3 ULN), ble det observert 39 % redusert clearance sammenlignet med pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon. Dette tyder på at alvorlig nedsatt leverfunksjon har innvirkning på farmakokinetikken til kabazitaksel. MTD ble ikke bestemt hos pasientene med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Kabazitakseldosen bør reduseres hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon basert på sikkerhets- og toleransedata (se pkt. 4.2 og 4.4). Kabazitaksel er kontraindisert hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Kabazitaksel utskilles i minimal grad via nyrene (2,3 % av dosen). En populasjonsfarmakokinetisk studie utført med 170 pasienter hvorav 14 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance i området 30 til 50 ml/min) og 59 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance i området 50 til 80 ml/min) viste at lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ikke hadde effekt av betydning på farmakokinetikken til kabazitaksel. Dette ble bekreftet i en dedikert komparativ farmakokinetisk studie hos kreftpasienter med solide tumorer med normal nyrefunksjon (8 pasienter), moderat nedsatt nyrefunksjon (8 pasienter) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (9 pasienter), som fikk flere behandlinger med kabazitaksel i intravenøse enkeltinfusjoner opptil 25 mg/m^2.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble sett i kliniske studier, men som ble sett hos hunder etter enkeldose, 5-dagers og ukentlig administrasjon ved eksponeringsnivåer lavere enn kliniske eksponeringsnivåer og med mulig klinisk betydning, var arteriolær/periarteriolær nekrose i lever, gallegang-hyperplasi og/eller hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.2).

Bivirkninger som ikke ble sett i kliniske studier, men som ble sett hos rotter i toksisitetsstudier med gjentatt dosering ved eksponeringsnivåer høyere enn kliniske eksponeringsnivåer og med mulig klinisk betydning, var øyelidelser karakterisert ved svelling/degenerering av linsefibre innenfor linskapselen. Disse effektene var delvis reversible etter 8 uker.

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med kabazitaksel.
Kabazitaksel induserte ikke mutasjoner i den bakterielle reversmutasjonstesten (Amestesten). Det var ikke klastogent i en *in vitro*-test med humane lymfocytter (ingen induksjon av strukturelle kromosomavvik, men det økte antall polyploide celler) og induserte en økning av mikronuklei i *in vitro*-testen med rotter. Disse gentoksiske effektene er imidlertid en følge av den farmakologiske aktiviteten til forbindelsen (hemmet tubulin-depolymerisering) og har blitt observert hos legemidler med samme farmakologiske aktivitet.

Kabazitaksel påvirket ikke parringsoppførsel eller fertilitet hos behandlede hannrotter. Imidlertid ble degenerering av sædblæren og sædrøratrofi i testis observert hos rotte, og testikkeldegenerering (minimal epitelial enkelcellenekrose i epididymis) observert hos hunder, i toksisitetsstudier med gjentatt dosering. Eksponering hos dyr var tilsvarende eller lavere enn sett hos mennesker som får klinisk relevante doser kabazitaksel.

Kabazitaksel induserte embryoføtal toksisitet i hunnrotter som ble behandlet intravenøst en gang daglig fra drektighetsperiodens dag 6 til 17 knyttet til maternal toksisitet, og besto av fosterdød og redusert gjennomsnittlig fødselsvekt forbundet med forsinket skjelettbendannelse. Eksponering hos dyr var lavere enn sett hos mennesker som får klinisk relevante doser kabazitaksel. Kabazitaksel krysset placentabarrieren hos rotter.

Hos rotter ble kabazitaksel og dets metabolitter skilt ut i melk i mengder opptil 1,5 % av administrert dose i løpet av 24 timer.

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)
Resultatet av evalueringsstudier for miljørisiko tyder på at bruk av kabazitaksel ikke vil forårsake signifikant risiko for det akvatiske miljøet (se pkt. 6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering)

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polysorbat 80
Etanol
Sitronsyre

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
24 måneder

Etter åpning
Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 4 uker ved 2 til 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar, og er vanligvis ikke lengre enn 24 timer ved 2 til 8 °C.

Etter tilsetning til infusjonsposen
Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i infusjonsposer uten PVC i 14 dager ved 2 til 8 °C og i 48 timer ved 25 °C.
Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider og betingelser under bruk brukerens ansvar, og er vanligvis ikke lengre enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning er foretatt under kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst (type I) hetteglass med gummipropp av halobutyl, aluminiumforsegling og flipplokk av plast som inneholder 3 ml konsentrat. Pakningsstørrelser med ett hetteglass er tilgjengelige.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Cabazitaxel STADA bør kun forberedes og administreres av personell med opplæring i håndtering av cytotoksiske stoffer. Gravide bør ikke håndtere legemidlet. Som for andre antineoplastiske midler, må forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av cabazitaxel-oppløsninger, inkludert bruk av sikkerhetsutstyr, utstyr for personbeskyttelse (f.eks. hansker) og tilberedningsprosedyrer. Hvis cabazitaxel kommer i kontakt med huden i hvilket som helst steg i tilberedningen, vask straks grundig med såpe og vann. Hvis det kommer i kontakt med slimhinner, vask straks grundig med vann.
PVC-holdige infusjonsbeholdere eller infusjonssett med polyuretan må ikke brukes under tilberedning og administrasjon av infusjonsvæsken.

Tilberedning av den bruksklare infusjonsvæsken

Andre legemidler med cabazitaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningmiddel) SKAL IKKE benyttes sammen med Cabazitaxel STADA 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som inneholder kun ett hetteglass med 3 ml (60 mg/3 ml).

Cabazitaxel STADA 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

Trinn 1
Hvis hetteglassene oppbevares kjølig, la det nødvendige antall hetteglass av cabazitaxel-konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning oppbevares ved 20-25 °C i 5 minutter før bruk.
Det kan være behov for mer enn ett hetteglass med cabazitaxel STADA 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Den nødvendige dosen av kabazitaksel-konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trekkes aseptisk opp med en gradert sprøyte utstyrt med en 21G kanyle.

Hver ml av legemidlet inneholder 20 mg kabazitaksel.

Trinn 2

Riktig volum kabazitaksel-konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må injiseres inn i en steril beholder uten PVC som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon. Konsentrasjonen til infusjonsvæsken bør være mellom 0,10 mg/ml og 0,26 mg/ml.

Trinn 3
Fjern sprøyten og bland innholdet i infusjonsposen eller -flasken manuelt med frem- og tilbakegående bevegelser.

Trinn 4
Som alle parenterale produkter, skal infusjonsvæsken inspiseres visuelt før bruk. Siden infusjonsvæsken er overmettet kan den utkrystallisere over tid. Hvis det skjer skal ikke oppløsningen brukes, men destrueres.

Infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart. Oppbevaringstiden kan imidlertid være lengre ved spesielle betingelser som nevnt i pkt. 6.3.

Et slangefilter med 0,22 mikrometer nominell porestørrelse (også kalt 0,2 mikrometer) anbefales brukt under administrasjon.

Bruk ikke PVC-holdige infusjonsbeholdere eller infusjonssett med polyuretan til tilberedning og administrasjon av kabazitaksel.

Kabazitaksel skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13218

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

17.10.2022