

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Eleber 60 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 40 mg cabazitaxel.

Hvert 1,5 ml hettuglas (tilgreint rúmmál) af innrennslisþykkni inniheldur 60 mg cabazitaxel.

Eftir forþynningu með öllum leysinum inniheldur hver ml lausnarinnar 10 mg cabazitaxel.

Athugið: Bæði Eleber 60 mg/1,5 ml hettuglas með þykkni (magn: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) og leysirinn í hettuglasinu (magn: 5,67 ml) innihalda yfirmagn til þess að bæta upp það magn sem tapast við blöndun. Yfirmagnið tryggir að eftir þynningu með **ÖLLUM** leysinum sem fylgir með inniheldur lausnin 10 mg/ml af cabazitaxel.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas af þykkni inniheldur 1,560 mg af pólýsorbati 80 (E 433).

Hvert hettuglas af leysi inniheldur 542,4 mg af etanóli 100%.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni og leysir, lausn (sæft innrennslisþykkni).

Þykknið er tær litlaus til fölgul olíukennd lausn.

Leysirinn er tær og litlaus lausn.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Eleber ásamt prednisóni eða prednisólóni er ætlað til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (castration resistant metastatic cancer) sem hafa verið meðhöndlaðir með lyfjum sem innihalda docetaxel (sjá kafla 5.1).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun Eleber skal bundin við sérdeildir þar sem sérþekking á notkun frumdrepanði lyfja er fyrir hendi og lyfið skal eingöngu gefa undir eftirliti lækna, sem hafa reynslu í krabbameinslyfjameðferð. Aðstaða og útbúnaður til meðferðar við alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eins og lágþrýstingi og berkjukrampa verða að vera til staðar (sjá kafla 4.4).

#### Lyfjaforgjöf

Gefa skal ráðlagða lyfjaforgjöf í bláæð með eftirfarandi lyfjum að minnsta kosti 30 mínútum fyrir hverja Eleber gjöf til að draga úr hættu á bráðaofnæmi og alvarleika bráðaofnæmis:

- andhistamín (dexklórfeníramín 5 mg eða dífenhýdramín 25 mg eða sambærileg lyf),
- barksterar (dexamethasón 8 mg eða sambærileg lyf),
- H<sub>2</sub>-blokkar (sjá kafla 4.4).

Ráðlagt er að veita fyrirbyggjandi lyfjameðferð við ógleði og lyfið má gefa til inntöku eða í bláæð eftir þörfum.

Meðan á meðferð stendur verður að tryggja að sjúklingurinn fái nægjanlega vökva til að koma í veg fyrir fylgikvilla eins og nýrnabilun.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Eleber er 25 mg/m<sup>2</sup> gefið sem innrennsli í bláæð í 1 klst. þriðju hverju viku, ásamt daglegri inntöku 10 mg af prednisóni eða prednisólóni meðan á meðferð stendur.

#### Skammtaaðlögun

Aðlaga skal skammta ef sjúklingar finna fyrir eftirfarandi aukaverkunum (Stigin vísa til CTCAE 4.0 [Common Terminology Criteria for Adverse Events]):

**Tafla 1: Ráðlagðar skammtaaðlaganir vegna aukaverkana hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með cabazitaxeli.**

Aukaverkanir	Breyting á skömmun
Langvarandi $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæð (lengur en 1 viku) þrátt fyrir viðeigandi meðferð, þ. á m. G-CSF	Seinka meðferð þar til daufkyrningafjöldi er $>1,500$ frumur/mm <sup>3</sup> , síðan minnka cabazitaxel skammt úr 25 mg/m <sup>2</sup> í 20 mg/m <sup>2</sup>
Daufkyrningafæð sem fylgir hiti eða daufkyrningafæð ásamt sýkingu	Seinka meðferð þar til sjúklingur er á batavegi eða hefur náð bata, og þar til daufkyrningafjöldi er $>1,500$ frumur/mm <sup>3</sup> , síðan minnka cabazitaxel skammt úr 25 mg/m <sup>2</sup> í 20 mg/m <sup>2</sup> .
$\geq 3$ . stigs niðurgangur eða þrálátur niðurgangur þrátt fyrir viðeigandi meðferð, þ. á m. uppbótarmeðferð með vökva og blóðsöltum	Seinka meðferð þar til sjúklingur er á batavegi eða hefur náð bata, síðan minnka cabazitaxel skammt úr 25 mg/m <sup>2</sup> í 20 mg/m <sup>2</sup> .
$\geq 2$ . stigs úttaugakvilli	Seinka meðferð þar til sjúklingur er á batavegi, síðan minnka cabazitaxel skammta úr 25 mg/m <sup>2</sup> í 20 mg/m <sup>2</sup> .

Ef sjúklingar eru áfram með einhverja þessara aukaverkana á 20 mg/m<sup>2</sup> skammti má íhuga að minnka skammt í 15 mg/m<sup>2</sup> eða hætta notkun Eleber. Upplýsingar um sjúklinga á skammti minni en 20 mg/m<sup>2</sup> eru takmarkaðar.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Cabazitaxel umbrotnar að miklu leyti í lifur. Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1$  til  $\leq 1,5$ -föld eðlileg efri mörk eða aspartat aminótransferasa (ASAT)  $>1,5$ -föld eðlileg efri mörk) á að minnka skammt cabazitaxels í 20 mg/m<sup>2</sup>. Gæta skal varúðar við gjöf cabazitaxels og fylgjast náið með öryggi hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi.

Hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1,5$  til  $\leq 3,0$ -föld eðlileg efri mörk) var hámarksskammtur sem þoldist 15 mg/m<sup>2</sup>. Ef meðferð hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi er fyrirhuguð á skammtur cabazitaxels ekki að vera stærri en 15 mg/m<sup>2</sup>. Hinsvegar eru upplýsingar um verkun eftir þennan skammt takmarkaðar.

Ekki á að gefa cabazitaxel sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>3$ -föld eðlileg efri mörk) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Útskilnaður cabazitaxels um nýru er lítill. Ekki er þörf á að aðlaga skammt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem þurfa ekki blóðskilun. Vegna ástands og takmarkaðra fyrirliggjandi upplýsinga um sjúklinga með lokastignýrnabilun (kreatínínúthreinsun  $CL_{CR} <15$  ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>), skal gæta varúðar við meðhöndlun þessara sjúklinga og fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Aldraðir*

Engin sérstök skammtaaðlögun er ráðlögð þegar cabazitaxel er notað hjá öldruðum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

### *Samtímis notkun annarra lyfja*

Forðast skal samtímis gjöf lyfja sem eru öflugir örvar eða öflugir hemlar CYP3A. Hins vegar á að íhuga að minnka cabazitaxel skamma um 25% hjá sjúklingum sem þurfa samhliða gjöf öflugra CYP3A hemla (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### *Börn*

Engin ábending er fyrir notkun cabazitaxel hjá börnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Eleber hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

### Lyfjagjöf

Eleber er til notkunar í bláæð.

Sjá kafla 6.6 varðandi upplýsingar um blöndun og gjöf lyfsins. Ekki má nota innrennslispoka sem eru úr PVC eða vökvasett úr polyúrethani.

Ekki má blanda Eleber saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir cabazitaxeli, öðrum taxönum eða pólýsorbati 80 eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Daufkyrningafjöldi minni en 1,500/mm<sup>3</sup>.
- Verulega skert lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín >3-föld eðlileg efri mörk).
- Samhliða bólusetning með bóluefni við gulusótt (sjá kafla 4.5).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Ofnæmisviðbrögð

Gefa skal öllum sjúklingum lyfjaforgjöf áður en meðferð með cabazitaxel innrennsli hefst (sjá kafla 4.2).

Fylgjast skal náíð með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða, einkum við fyrsta og annað innrennsli. Ofnæmisviðbrögð geta komið fram innan mínútna eftir upphaf cabazitaxel innrennslis, því skal aðstaða og útbúnaður til meðferðar við lágþrýsting og berkjukrampa vera til staðar.

Alvarlegar aukaverkanir geta komið fyrir og geta m.a. verið útbreidd útbrot/roðapöt, lágþrýstingur og berkjukrampi. Við alvarleg ofnæmisviðbrögð verður að stöðva samstundis meðferð með cabazitaxeli og hefja viðeigandi meðferð. Stöðva verður meðferð hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir Eleber (sjá kafla 4.3).

### Beinmergsbæling

Beinmergsbæling getur komið fyrir og birtist sem daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð eða blóðfrumnafæð (sjá „Hætta á daufkyrningafæð“ og „Blóðleysi“ í kafla 4.4 fyrir neðan).

### Hætta á daufkyrningafæð

Sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með cabazitaxeli má veita fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), samkvæmt leiðbeiningum ASCO (American Society of Clinical Oncology) og/eða nógildandi leiðbeiningum sjúkrastofnanna, til að draga úr eða til að hafa stjórn á fylgikvillum daufkyrningafæðar (daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða daufkyrningafæð með sýkingu). Íhuga skal fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF hjá sjúklingum með mikla klíniska áhættuþætti (aldur >65 ár, slæmt líkamsástand, fyrri sögu um daufkyrningafæð með hita, víðtæk geislameðferð, slæmt næringarástand, eða aðrir alvarlegir sjúkdómar sem gerir sjúklinga móttækilegri fyrir auknum fylgikvillum langvarandi daufkyrningafæðar. Sýnt hefur verið fram á að notkun G-CSF dregur úr tíðni og alvarleika daufkyrningafæðar.

Daufkyrningafæð er algengasta aukaverkun cabazitaxels (sjá kafla 4.8). Vikulegt eftirlit með blóðkornafjölda er nauðsynlegt í fyrstu meðferðarlotu og eftir það fyrir sérhverja meðferðarlotu, svo hægt sé að aðlagða skammta ef nauðsynlegt reynist.

Minnka skal skammta ef fram kemur daufkyrningafæð með hita eða langvarandi daufkyrningafæð þrátt fyrir viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2).

Aðeins má hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum þegar daufkyrningafjöldi er aftur orðinn  $\geq 1,500/\text{mm}^3$  (sjá kafla 4.3).

### Meltingarfæri

Einkenni eins og verkur og eymsli í kvið, hiti, þrálát hægðatregða, niðurgangur með eða án daufkyrningafæðar geta verið snemmkomnar vísendingar um alvarlegar eiturverkanir á meltingarveg sem á að meta og meðhöndla fljótt. Nauðsynlegt getur verið að fresta eða hætta meðferð með cabazitaxeli.

### *Hætta á ógleði, uppköstum, niðurgangi og vessapurrd*

Ef sjúklingar fá niðurgang eftir gjöf cabazitaxels má meðhöndla þá með hefðbundnum lyfjum við niðurgangi. Veita skal viðeigandi meðferð til að bæta upp vökvatap sjúklinga. Niðurgangur getur komið oftast fyrir hjá sjúklingum sem hafa fengið geislameðferð á kviðar- og grindarhol. Vessapurrd er algengari hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri. Veita skal viðeigandi meðferð til að bæta upp vökvatap sjúklinga og til að leiðrétta styrk blóðsalta í sermi, einkum kalíums. Nauðsynlegt getur verið að seinka meðferð ef um  $\geq 3$ .stigs niðurgang er að ræða (sjá kafla 4.2). Veita má sjúklingum meðferð með hefðbundinni velgjuvörn ef sjúklingar finna fyrir ógleði eða kasta upp.

### *Hætta á alvarlegum aukaverkunum í meltingarfærum*

Greint hefur verið frá blæðingu eða rofi í meltingarvegi, garnastíflu, ristilbólgu, m.a. banvænum tilvikum, hjá sjúklingum sem voru á meðferð með cabazitaxeli (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum sem eru í mestri hættu á að fá fylgikvilla í meltingarvegi: Sjúklingum með daufkyrningafæð, öldruðum, þeim sem nota samhliða bólgueyðandi gigtarlyf, eru á blóðflöguhemjandi eða segavarnandi meðferð og sjúklingum með sögu um geislameðferð á grindarhol, sjúklingum með sjúkdóm í meltingarvegi, t.d. rof eða blæðingu í meltingarvegi.

### Úttaugakvilli

Komið hafa upp tilvik úttaugakvilla, útlægs skyntaugakvilla (t.d. náladofi, snertiskynstruflanir (dysaesthesias)) og útlægs hreyfitaugakvilla hjá sjúklingum sem fá cabazitaxel. Sjúklingum sem fá meðferð með cabazitaxeli skal ráðlagt að greina læknum frá því áður en meðferð er haldið áfram ef þeir fá einkenni taugakvilla t.d. verk, sviða, náladofa, dofa eða slappleika. Áður en sérhver meðferð hefst eiga lækna að meta hvort taugakvilli sé til staðar eða hafi versnað. Seinka skal meðferð þar til einkenni hafa dvínað. Minnka skal cabazitaxel skammt úr  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$  í  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  ef um þrálátan  $\geq 2$ .stigs úttaugakvilla er að ræða (sjá kafla 4.2).

### Blóðleysi

Blóðleysi hefur komið upp hjá sjúklingum sem fá cabazitaxel (sjá kafla 4.8). Mæla skal blóðrauða og blóðkornaskil áður en meðferð með cabazitaxel er hafin og ef sjúklingar sýna einkenni blóðskorts eða blóðtaps. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum með blóðrauða  $< 10 \text{ g}/\text{dl}$  og gera skal klínískt viðeigandi ráðstafanir.

### Hætta á nýrnabilun

Greint hefur verið frá nýrnasjúkdómum í tengslum við sýklasótt, alvarlega vessapurrd vegna niðurgangs, uppkasta og þvagteppuþvagfærakvilla. Nýrnabilun, þ.m.t. banvæn tilvik, hefur komið fram. Ef þetta kemur fyrir skal gera viðeigandi ráðstafanir til að greina orsök og veita sjúklingi öfluga meðferð.

Tryggja skal fullnægjandi vökvagjöf meðan á meðferð með cabazitaxeli stendur. Ráðleggja skal sjúklingnum að tilkynna samstundis sérhverja markverða breytingu á þvagmagni. Mæla skal kreatínin í sermi við grunnlínu, í hvert sinn sem heildartalning blóðfrumna er gerð og þegar sjúklingur tilkynnir breytingu á þvagmagni. Hætta skal cabazitaxel meðferð ef fram kemur einhver skerðing á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun  $\geq 3$ .stigs CTCAE 4.0.

### Öndunarfæri

Greint hefur verið frá lungnabólgu/millivefslungnabólgu og millivefslungnasjúkdómi og getur það tengst banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8).

Hafa skal náið eftirlit og hefja tafarlausa rannsókn á sjúklingum ef ný eða versnandi lungnaeinkenni koma fram og hefja viðeigandi meðferð. Mælt er með því að stöðva meðferð með cabazitaxel þar til

niðurstöður liggja fyrir. Bæta má ástandið ef stuðningsmeðferð er beitt sem fyrst. Meta skal vandlega kosti þess að hefja aftur meðferð með cabazitaxel.

#### Hætta á hjartsláttartruflunum

Greint hefur verið frá hjartsláttartruflunum, í flestum tilvikum hraðtakti og gáttatífi (sjá kafla 4.8).

#### Aldraðir

Aldraðir ( $\geq 65$  ára) geta verið líklegri til að fá ákveðnar aukaverkanir þ. á m. daufkyrningafæð og daufkyrningafæð sem fylgir hiti (sjá kafla 4.8).

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Eleber er ekki ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>3$ -föld eðlileg efri mörk (sjá kafla 4.2 og 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1$  til  $\leq 1,5$ -föld eðlileg efri mörk eða ASAT  $>1,5$ -föld eðlileg efri mörk) á að minnka skammtinn (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Milliverkanir

Forðast skal samtímis gjöf öflugra CYP3A4 hemla þar sem þeir geta aukið þéttni cabazitaxels í plasma (sjá kafla 4.2 og 4.5). Ef samtímis gjöf öflugra CYP3A hemla er óhjákvæmileg skal hafa í huga náðið eftirlit með eiturverkunum og skammtaminnkun cabazitaxels (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal samtímis gjöf öflugra CYP3A4 örva þar sem þeir geta minnkað þéttni cabazitaxels í plasma (sjá kafla 4.2 og 4.5).

#### Getnaðarvörn

Karlar skulu nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð með cabazitaxeli er hætt (sjá kafla 4.6).

#### Hjálparefni

##### *Etanól*

Leysirinn inniheldur 96% (13 v/v) etanól (alkóhól), þ.e. allt að 542,4 mg 100% etanól í hverjum skammti, sem samsvarar minna en 10 ml af bjór eða 4 ml léttvíns.

Lítið magn alkóhóls í þessu lyfi mun ekki hafa greinanleg áhrif.

##### *Pólýsorbit 80 (E 433)*

Þykknið inniheldur 1,560 g af pólýsorbiti 80 sem jafngildir 1,040 g/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Pólýsorböt geta haft áhrif á hjarta og blóðrás (lágur blóðþrýstingur/minnkaður slagkraftur hjarta). Íhuga skal að minnka innrennslishraða til þess að lágmarka hættuna á áhrifum á hjarta og blóðrás.

Hafa skal í huga að pólýsorbit getur valdið QT-lengingu og margbreytilegum sleglahraðtakti (torsade de pointes) við samhliða notkun lyfja sem lengja QT/QTc-bil eða við notkun hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að cabazitaxel umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A (80-90%) (sjá kafla 5.2).

#### CYP3A hemlar

Endurtekin gjöf ketókónazóls (400 mg einu sinni á sólarhring) sem er öflugur CYP3A hemill minnkaði úthreinsun cabazitaxels um 20% sem jafngildir 25% hækkun á AUC. Því skal forðast samtímis gjöf öflugra CYP3A hemla (t.d. ketókónazól, ítrakónazól, klaritromýcín, indinavír, nefazodón, nelfinavír, ritónavír, sakvínavír, telitromýcín, vorikónazól) þar sem það getur aukið plasmabéttni cabazitaxels (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samtímis gjöf aprepitants, sem er meðalöflugur CYP3A hemill, hafði engin áhrif á úthreinsun cabazitaxels.

### CYP3A örvar

Endurtekín gjöf rifampíns (600 mg einu sinni á sólarhring) sem er öflugur CYP3A örvi jók úthreinsun cabazitaxels um 21% sem jafngildir 17% lækkun á AUC.

Því skal forðast samtímis gjöf öflugra CYP3A örva (t.d. fenýtóín, karbamazepín, rifampín, rifabútín, rifapentín, fenóbarbital) þar sem það getur dregið úr plasmabéttni cabazitaxels (sjá kafla 4.2 og 4.4). Jafnframt skulu sjúklingar forðast að taka jóhannesarjurt.

### Polýpeptíð sem flytja lífrænar neikvætt hlaðnar jónir

Sýnt hefur fram á *in vitro* að cabazitaxel hamlar starfsemi polýpeptíða sem flytja lífrænar neikvætt hlaðnar jónir (Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP1B1)). Möguleg hættu er á milliverkunum við OATP1B1 hvarfefni (t.d. statín, valsartan og repaglíníð), sérstaklega meðan á innrennsli stendur (1 klst.) og í allt að 20 mínútur eftir að innrennsli lýkur. Mælt er með því að 12 klst. líði frá gjöf OATP1B1 hvarfefna fyrir innrennslisgjöf og a.m.k. 3 klst. eftir innrennslisgjöf.

### Bólusetningar

Gjöf lifandi eða lifandi-veiklaðs bóluefnis hjá ónæmisbældum sjúklingum af völdum krabbameinslyfja getur valdið alvarlegum eða banvænum sýkingum. Forðast skal gjöf lifandi bóluefnis hjá sjúklingum sem fá meðferð með cabazitaxeli. Gefa má dauð eða óvirk bóluefni; hinsvegar getur svörun við slíkum bóluefnum verið skert.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Getnaðarvörn

Vegna hættu á eiturverkunum á erfðaefni af völdum cabazitaxels (sjá kafla 5.3) skulu karlar nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð með cabazitaxeli er hætt.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabazitaxel á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlu við skammta sem hafa eiturverkun á móðurdýr (sjá kafla 5.3) og að cabazitaxel fer yfir fylgju (sjá kafla 5.3). Líkt og á við um önnur frumudrepani lyf getur cabazitaxel valdið fósturskaða þegar barnshafandi konur eru útsettar fyrir því.

Cabazitaxel er ekki ætlað til notkunar handa konum.

### Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi lyfjavarfaupplýsingar hjá dýrum hafa sýnt að cabazitaxel og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk (sjá kafla 5.3).

### Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að cabazitaxel hafði áhrif á æxlunarkerfi hjá karlkyns rottum og hundum án nokkurra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3). Þegar lyfjafræðileg verkun taxana er höfð í huga, hugsanleg eituráhrif þeirra á erfðaefni vegna verkunarháttar sem veldur mislitnun og áhrif nokkurra lyfja í þessum flokki á frjósemi í dýrarannsóknum, er samt sem áður ekki hægt að útiloka áhrif lyfsins á frjósemi karla.

Körlum sem eru meðhöndlaðir með cabazitaxel er ráðlagt að leita ráðlegginga um varðveislu á sæði áður en meðferð hefst.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Cabazitaxel hefur í meðallagi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem það getur valdið þreytu og sundli. Sjúklingum skal ráðlagt að aka hvorki bíl né nota vélar ef þeir finna fyrir þessum aukaverkunum meðan á meðferð stendur.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggi cabazitaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni hefur verið metið hjá 3 slembuðum, opnum samanburðarrannsóknnum (TROPIC, PROSELICA and CARD) hjá alls 1.092 sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð og fengu meðferð með cabazitaxeli 25 mg/m<sup>2</sup> einu sinni, þriðju hverju viku. Miðgildi meðferðarlota með cabazitaxeli var 6 til 7.

Tíðnin úr safngreiningu þessara þriggja rannsókna er sýnd hér á eftir og í töflunni.

Algengustu aukaverkanirnar af öllum alvarleikastigum voru blóðleysi (99,0%), hvítfrumnafeð (93,0%), daufkyrningafæð (87,9%), blóðflagnafæð (41,1%), niðurgangur (42,1%), þreyta (25,0%) og þróttleysi (15,4%). Algengustu  $\geq 3$ . stigs aukaverkanirnar sem komu fram hjá a.m.k. 5% sjúklinga voru daufkyrningafæð (73,1%), hvítfrumnafeð (59,5%), blóðleysi (12,0%), daufkyrningafæð með hita (8,0%) og niðurgangur (4,7%).

Svipaður fjöldi sjúklinga sem fengu cabazitaxel hættu meðferðinni vegna aukaverkana í öllum þremur rannsóknunum (18,3% í TROPIC, 19,5% í PROSELICA og 19,8% í CARD). Algengustu aukaverkanirnar ( $> 1,0\%$ ) sem leiddu til þess að sjúklingar hættu meðferð með cabazitaxeli voru blóðmiga, þreyta og daufkyrningafæð.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru skráðar í töflu 2. samkvæmt líffæraflokkun og tíðniflokkun MedDRA kerfisins. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar skráðar í röð eftir alvarleika þar sem alvarlegasta aukaverkunin er skráð fyrst. Alvarleiki aukaverkana er flokkaður í eftir stigum samkvæmt CTCA 4.0 ( $\geq 3$ . stig =  $G \geq 3$ ). Tíðni er byggð á öllum stigum og skilgreind sem: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 2: Aukaverkanir og óeðlileg blóðgildi sem greint hefur verið frá við notkun cabazitaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni í safngreiningunni (n=1.092)**

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Öll stig n (%)			>3. stigs n (%)
		Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu/sýklasótt*		48(4,4)		42 (3,8)
	Sýklasóttarlost			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sýklasótt		13 (1,2)		13 (1,2)
	Húðbeðsbólga			8(0,7)	3 (0,3)
	Þvagfærasýking		103 (9,4)		19 (1,7)
	Inflúensa		22 (2,0)		0
	Blöðrubólga		22 (2,0)		2 (0,2)
	Sýking í efri hluta öndunarvegjar		23 (2,1)		0
	Ristill		14 (1,3)		0
	Candidasýking		11 (1,0)		1 (<0,1)
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð <sup>a</sup> *	950 (87,9)			790 (73,1)
	Blóðleysi <sup>a</sup>	1 073 (99,0)			130 (12,0)
	Hvítfrumnafeð <sup>a</sup>	1 008 (93,0)			645 (59,5,2)
	Blóðflagnafæð <sup>a</sup>	478(44,1)			44 (4,1)

	Daufkyrmingafæð með hita		87 (8,0)		87 (8,0)
Ónæmiskerfi	Ofurnæmi			7 (0,6)	0
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	192 (17,6)			11 (1,0)
	Vessaþurrð		27 (2,5)		11 (1,0)
	Blóðsykurshækkun		11 (1,0)		7 (0,6)
	Kalíumbrestur			8 (0,7)	2 (0,2)
Geðræn vandamál	Svefnleysi		45 (4,1)		0
	Kvíði		13 (1,2)		
	Rugl		12 (1,1)		2 (0,2)
Taugakerfi	Afbrigðilegt bragðskyn		64 (5,9)		0
	Bragðskynstruflun		56 (5,1)		0
	Útlægur taugakvilli		40 (3,7)		2 (0,2)
	Útlægur skyntaugakvilli		89 (8,2)		6 (0,5)
	Fjöлтаugakvilli			9 (0,8)	2 (0,2)
	Breytt húðskyn		46 (4,2)		0
	Skert snertiskyn		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Sundl		63 (5,8)		0
	Höfuðverkur		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Svefnhöfgi		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Settaugarbólga			9 (0,8)	1 (<0,1)
	Augu	Tárubólga		11 (1,0)	
Aukin táraseyting			22 (2,0)		0
Eyru og vöfundarhús	Eyrnasuð			7 (0,6)	0
	Svimi		15 (1,4)		1 (<0,1)
Hjarta*	Gáttatif		14 (1,3)		5 (0,5)
	Hraðtaktur		11(1,0)		1 (<0,1)
Æðar	Lágþrýstingur		38 (3,5)		5 (0,5)
	Segamyndun í djúpbláæðum		12 (1,12)		9 (0,8)
	Háþrýstingur		29 (2,7)		12 (1,1)
	Réttstöðulágþrýstingur			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Hitakóf		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Roði			9 (0,8)	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði		97 (8,9)		9 (0,8)
	Hósti		79 (7,2)		0
	Verkur í munni og koki		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Lungnabólga		26 (2,4)		16(1,5)
	Lungnasegarek		30 (2,7)		23 (2,1)
Meltingarfæri	Niðurgangur	460 (42,1)			51 (4,7)
	Ógleði	347 (31,8)			14 (1,3)
	Uppköst	207 (19,0)			14 (1,3)
	Hægðatregða	202 (18,5)			8 (0,7)
	Kviðverkur		105 (9,6)		15(1,4)
	Meltingartruflun		53 (4,9)		0
	Verkur ofarlega í kvið		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Gyllinæð		22 (2,0)		0
	Vélindabakflæðis-sjúkdómur		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Blæðing frá endaparmi		14 (1,3)		4 (0,4)
	Munnþurrkur		19 (1,7)		2 (0,2)
	Þaninn kviður		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Munnbólga		46 (4,2)		2 (0,2)
	Húð og undirhúð	Hárlos		80 (7,3)	
Húðþurrkur			23 (2,1)		0

	Roðapot			8 (0,7)	0
	Naglaröskun			8 (0,7)	
Stoðkerfi og stoðvefur	Bakverkir	166 (15,2)			24 (2,2)
	Liðverkir		88 (8,1)		9 (0,8)
	Verkur í útlimum		76 (7,0)		9 (0,8)
	Vöðvakrampar		51 (4,7)		0
	Vöðvaprautir		40 (3,7)		2 (0,2)
	Stoðkerfisverkur í brjósti		34 (3,1)		3 (0,3)
	Vöðvamáttleysi		31 (2,8)		1 (0,2)
	Verkir í síðu		17 (1,6)		5 (0,5)
	Nýru og þvagfæri	Bráð nýrnabilun		21 (1,9)	
Nýrnabilun				8 (0,7)	6 (0,5)
Þvaglátatregða			52 (4,8)		0
Krampi í nýrnagöngum			14 (1,3)		2 (0,2)
Blóð í þvagi		205 (18,8)			33 (3,0)
Tíð þvaglát			26 (2,4)		2 (0,2)
Vatnsnýra			25 (2,3)		13 (1,2)
Þvagteppa			36 (3,3)		4 (0,4)
Þvagleki			22 (2,0)		0
Teppa í þvagleiðara				8 (0,7)	6 (0,5)
Æxlunarfæri og brjóst		Verkur í grindarholi		20 (1,8)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	333 (30,5)			42 (3,8)
	Þróttleysi	227 (20,8)			32 (2,9)
	Sótthiti		90 (8,2)		5 (0,5)
	Bjúgur í útlimum		96 (8,8)		2 (0,2)
	Bólga í slímhúðum		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Verkir		36 (3,3)		7 (0,6)
	Brjóstverkur		11 (1,0)		2 (0,2)
	Bjúgur			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Kuldahrollur		12 (1,1)		0
	Lasleiki		21 (1,9)		0
	Rannsóknar-niðurstöður	Þyngdartap		81 (7,4)	
Aukning ASAT			13 (1,2)		1 (<0,1)
Aukning transamínasa				7 (0,6)	1 (<0,1)

<sup>a</sup> samkvæmt rannsóknargildum

\* sjá ítarlegan kafla hér fyrir neðan

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Daufkyrningafæð og tengd klínísk tilvik*

Sýnt hefur verið fram á að notkun G-CSF lækkar tíðni og dregur úr alvarleika daufkyrningafæðar (sjá kafla 4.2 og 4.4). Tíðni  $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæðar samkvæmt rannsóknarniðurstöðum var breytileg eftir notkun G-CSF á bilinu 44,7% til 76,7% þar sem lægsta tíðnin var þegar fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF var veitt. Á sama hátt var tíðni  $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæðar með hita á bilinu 3,2% til 8,6%. Tilkynt var um fylgikvilla daufkyrningafæðar (m.a. daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð ásamt sýkingu/sýklasótt og ristilbólgu vegna daufkyrningafæðar) sem í sumum tilvikum voru banvænir, hjá 4,0% sjúklinga við fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF og 12,8% hjá öðrum sjúklingum.

#### *Hjartasjúkdómar og hjartsláttartruflanir*

Tilkynt var um tilvik tengd hjarta hjá 5,5% sjúklinga í safngreiningunni þar af var 1,1% með  $\geq 3$ . stigs hjartsláttartruflanir. Tíðni hraðtakts með cabazitaxeli var 1,0% og þar af var minna en 0,1%  $\geq 3$ . stigs. Tíðni gáttatífs var 1,3%. Tilkynt var um hjartabilun hjá 2 sjúklingum (0,2%), þar sem annar sjúklingurinn lést. Greint var frá sleglatífi sem leiddi til dauða eins sjúklings (0,3%) og hjartastoppis hjá þremur sjúklingum (0,5%). Engin þessara tilvika voru talin tengjast að mati rannsóknarlæknisins.

### *Blóð í þvagi*

Tíðni blóðs í þvagi af öllum alvarleikastigum var 18,8% í 25 mg/m<sup>2</sup> í safngreiningunni (sjá kafla 5.1). Truflandi orsakir, ef skráðar, eins og versnun sjúkdóms, tækjabúnaður, sýking eða meðferð með segavarnandi lyfjum/bólguæyðandi gigtarlyfjum/acetysalicylsýru voru staðfestar í allt að tveimur þriðju þessara tilvika.

### *Aðrar óeðlilegar rannsóknarniðurstöður*

Samkvæmt óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum úr safngreiningunni var tíðni  $\geq 3$ . stigs blóðleysis 12%, aukning ASAT 1,3%, aukning ALAT 1,0%, og aukning á bilirúbíni 0,5%.

### *Meltingarfæri*

Ristilbólga, garna- og ristilbólga, magabólga, garna- og ristilbólga með daufkyrningafæð hefur komið fyrir. Einnig hefur verið greint frá blæðingu og rofi í meltingarvegi, garnastíflu og garnateppu (sjá kafla 4.4).

### *Öndunarfæri*

Greint hefur verið frá tilvikum lungnabólgu/millivefslungnabólgu og millivefslungnasjúkdóms, stundum banvænum, en tíðni þeirra er ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum) (sjá kafla 4.4).

### *Nýru og þvaggfæri*

Sjaldan hefur verið tilkynnt um blöðrubólgu sem viðbragð vegna geislameðferðar (radiation recall phenomenon), blæðandi blöðrubólga meðtalin.

### Börn

Sjá kafla 4.2

### Aðrir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Af þeim 1.092 sjúklingum, sem fengu meðferð með cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> í rannsóknum á krabbameini í blöðruhálskirtli, voru 755 sjúklingar 65 ára eða eldri, þ. á m. 238 sjúklingar eldri en 75 ára. Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum öðrum en á blóð í tíðni sem var  $\geq 5\%$  hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga: þreyta (33,5% samanborið við 23,7%), þröttleysi (23,7% samanborið við 14,2%), hægðatregða (20,4% samanborið við 14,2%) og mæði (10,3% samanborið við 5,6%). Tíðni daufkyrningafæðar (90,9% samanborið við 81,2%) og blóðflagnaflæðar (48,8% samanborið við 36,1%) var einnig 5% hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri eða hærri samanborið við hjá yngri sjúklingum. Tilkynnt var um  $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita þar sem mestur munur var á tíðni hjá aldurshópnum (14% og 4% herra hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára samanborið við sjúklinga  $< 65$  ára) (sjá kafla 4.2 and 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ekkert þekkt mótefni er til við cabazitaxel. Þau einkenni sem búist er við eftir ofskömmun eru versnun á aukaverkunum s.s. beinmergsbælingu og sjúkdómum í meltingarvegi.

Við ofskömmun skal vista sjúkling á sérstakri deild undir nánú eftirliti. Gefa skal sjúklingum meðferðarskammt af G-CSF eins fljótt og auðið er þegar ljóst er að um ofskömmun er að ræða. Veita skal viðeigandi meðferð við öðrum einkennum eins og þörf er á.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Frumuhemjandi lyf, taxön, ATC flokkur: L01CD04

#### Verkunarháttur

Cabazitaxel er frumuhemjandi lyf sem verkar með því að örva örpíplunet (microtubular network) í frumum. Cabazitaxel binst við túbulín og stuðlar að tengingu túbulíns inn í örpíplur og hindrar samtímis að þær sundrist, sem leiðir til stöðugleika örpípla sem hamlar mítósu og starfsemi frumunnar í millifasa.

#### Lyfhrif

Sýnt var fram á æxlissemjandi verkun á breiðu sviði við langt gengum æxlum í mönnum sem grædd voru í mýs. Cabazitaxel er virkt hjá docetaxel-næmum æxlum. Auk þess kom í ljós að cabazitaxel virkaði í æxlislíkönum sem voru ónæm fyrir krabbameinslyfjameðferð þ.m.t. docetaxeli.

#### Klínísk verkun og öryggi

Verkun og öryggi cabazitaxels ásamt prednisóni eða prednisólóni var metið í slembaðri, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra, III. stigs rannsókn (EFC6193 rannsókn) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með lyfjum sem innhéldu docetaxel.

Heildarlifun var aðalendapunktur verkunar í rannsókninni.

Meðal annarra endapunkta voru lifun án versunar (progression free survival [PFS (metið sem tími frá slembun til versunar æxlis, versnun samkvæmt gildum sértæks mótefnavaka PSA (prostatic specific antigen), versnun verkja, eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvað af þessu sem kom fyrst fyrir], æxlissvörunarhlutfall samkvæmt RECIST (response evaluation criteria in solid tumours), versnun samkvæmt PSA (skilgreint sem  $\geq 25\%$  hækkun hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð eða  $>50\%$  hjá þeim sem svöruðu), PSA svörun (lækkun PSA gilda í sermi um að minnsta kosti  $50\%$ ), versnun verkja [metið með mælikvarða á verki sem sjúklingurinn er með (present pain intensity:PPI) sem er hluti af McGill-Melzack spurningarlistanum og mælikvarða á verkjastillingu (analgesic score: AS)] og breytingu á verkjum (skilgreint sem 2-stiga meiri minnkun frá miðgildi PPI við grunnlínu án samtímis aukningar á AS, eða  $\geq 50\%$  minnkun notkunar verkjalyfja frá meðalgildi AS við grunnlínu án samtímis aukningar verkja).

Alls var 755 sjúklingum slembiraðað í annaðhvort hóp sem fékk cabazitaxel  $25 \text{ mg/m}^2$  í bláæð 3 hverju viku í að hámarki 10 meðferðarlotur ásamt 10 mg af prednisóni eða prednisólóni til inntöku daglega ( $n=378$ ) eða í hóp sem fékk mitoxantrón  $12 \text{ mg/m}^2$  í bláæð 3 hverju viku í að hámarki 10 meðferðarlotur ásamt prednisóni eða 10 mg prednisólóni til inntöku daglega ( $n=377$ ).

Þátttakendur í rannsókninni voru sjúklingar sem voru eldri en 18 ára með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, annaðhvort mælanlegt samkvæmt RECIST skilmerkjum eða sjúkdómi sem ekki var hægt að meta en með hækkuð PSA gildi eða ef fram komu nýjar skemmdir og með 0 til 2 samkvæmt færniskala (Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG). Skilyrði var að sjúklingar væru með daufkyrninga  $>1,500/\text{mm}^3$ , blóðflögur  $>100,000/\text{mm}^3$ , blóðrauða  $>10 \text{ g/dl}$ , kreatínín  $<1.5 \times$  eðlileg efri mörk, heildarbilirúbín  $<1 \times$  eðlileg efri mörk, ASAT og ALAT  $<1.5 \times$  eðlileg efri mörk.

Sjúklingar með sögu um hjartabilun eða hjartadrep á síðustu 6 mánuðum eða sjúklingar með hjartsláttartruflanir sem ekki hafði náðst stjórn á, hjartaöng og/eða háþrýsting voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Lýðfræðilega voru meðferðarhóparnir sambærilegir m.t.t. aldurs, kynþáttar og ECOG færniskala (0 til 2). Í cabazitaxel hópnum var meðalaldur 68 ár, frá (46-92) og dreifing eftir kynþáttum voru 83,9% hvítir, 6,9% af asiskum/austurlenskum uppruna, 5,3% svartir og 4% af öðrum uppruna.

Miðgildi fjölda meðferðarlota var 6 í cabazitaxel hópnum og 4 í mitoxantrón hópnum. Fjöldi sjúklinga sem luku rannsóknarmeðferð (10 meðferðarlotur) var 29,4% í cabazitaxel hópnum og 13,5% í samanburðarhópnum.

Heildarlifun var marktækt lengri í cabazitaxel hópnum samanborið við mitoxantrón hópinn (15,1 mánuður samanborið við 12,7 talið í sömu röð), með 30% minnkun hættu á dauðsfalli samanborið við mitoxantrón (sjá töflu 3 og mynd 1).

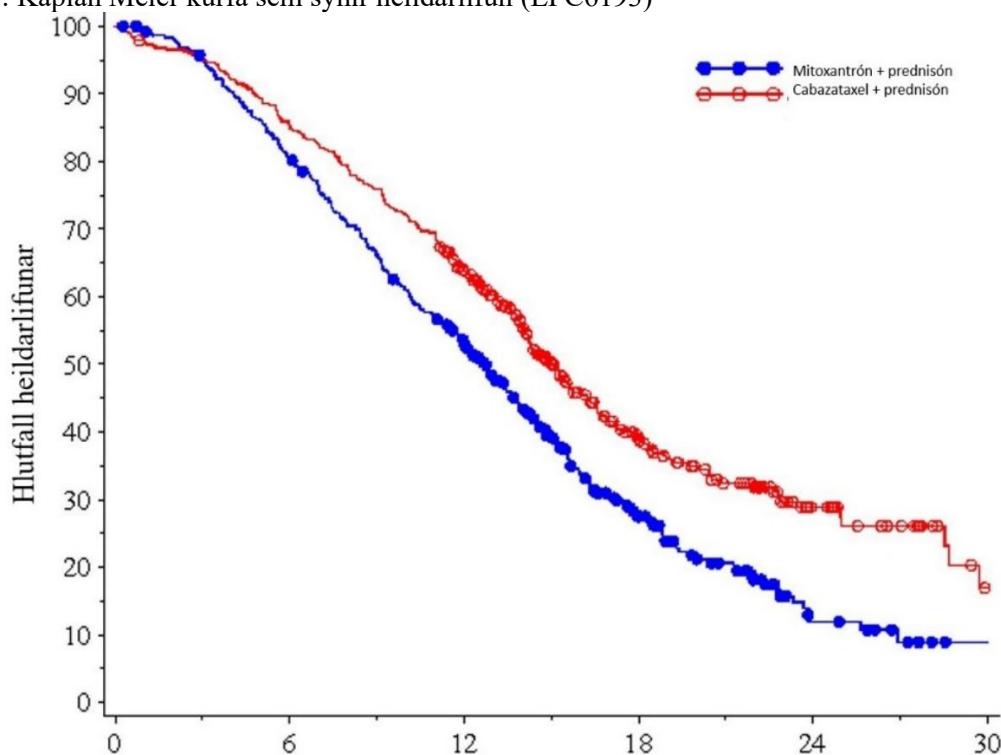
Undirhópur sem í voru 59 sjúklingar fékk áður uppsafnaða skammta af docetaxeli <225 mg/m<sup>2</sup> (29 sjúklingar í cabazitaxel hópnum og 30 sjúklingar í mitoxantrón hópnum). Enginn marktækur munur var á heildarlifun hjá þessum sjúklingahópi (HR (95% vikmörk) 0,96 (0,49-1,86)).

**Tafla 3: Verkun cabazitaxels í EFC6193 rannsókninni til meðferðar á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svara ekki hormónahvarfsmeðferð**

	<b>Cabazitaxel + prednisón n=378</b>	<b>Mitoxantrón + prednisón n=377</b>
<b>Heildarlifun</b>		
Fjöldi látinna sjúklinga (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Áhættuhlutfall <sup>1</sup> (95% CI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-gildi	<0,0001	

<sup>1</sup> Áhættuhlutfall metið með því að nota Cox líkan; áhættuhlutfall minna en 1 er cabazitaxel í hag

Mynd 1: Kaplan Meier kúrfa sem sýnir heildarlifun (EFC6193)



	Fjöldi í hættu	Tími (mánuðir)					
Mitoxantrón + prednisón	377	300	188	67	11	1	
Cabazitaxel + prednisón	378	321	231	90	28	4	

Í cabazitaxel hópnum kom fram breyting til batnaðar með tilliti til lifunar án versunar samanborið við mitoxantrón hópinn, 2,8 (2,4-3,0) mánuðir samanborið við 1,4 (1,4-1,7) talið upp í sömu röð, áhættuhlutfall (95% vikmörk) 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.

Í cabazitaxel hópnum var marktækt hærra hlutfall æxlissvörunar eða 14,4% (95% vikiörk: 9,6-19,3) samanborið við 4,4% (95% vikiörk: 1,6-7,2) hjá sjúklingum í mitoxantrón hópnum,  $p=0,0005$ . Í cabazitaxel hópnum voru niðurstöður jákvæðar varðandi PSA gildi sem var aukaendapunktur. Miðgildi versnunar miðað við PSA var 6,4 mánuðir (95% vikiörk: 5,1-7,3) hjá sjúklingum í cabazitaxel hópnum samanborið við 3,1 mánuð (95% vikiörk: 2,2-4,4) í mitoxantrón hópnum, áhættuhlutfall 0,75 mánuðir (95% vikiörk 0,63-0,90),  $p=0,0010$ . PSA svörun var 39,2% hjá sjúklingum í cabazitaxel hópnum (95% vikiörk: 33,9-44,5) samanborið við 17,8% sjúklinga í mitoxantrón hópnum (95% vikiörk: 13,7-22,0),  $p=0,0002$ .

Enginn tölfræðilegur munur var á milli meðferðarhópanna hvað versnun verkja og verkjasvörun varðar.

Í fjölsetra, fjölþjóða, slembaðri opinni III. stigs rannsókn til að sýna að meðferð er ekki lakari (EFC11785 rannsókn) var 1.200 sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með lyfjum sem innhéldu docetaxel, slembiraðað til að fá annaðhvort cabazitaxel í skammti 25 mg/m<sup>2</sup> (n=602) eða 20 mg/m<sup>2</sup> (n=598). Heildarlifun var aðalendapunktur verkunar í rannsókninni. Rannsóknin náði aðalmarkmiði sínu sem var að sýna að meðferð með cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> í samanburði við 25 mg/m<sup>2</sup> væri ekki lakari (sjá töflu 4). Tölfræðilega marktækt hærra hlutfall ( $p<0,001$ ) sjúklinga sýndu PSA svörun í hópnum sem fékk 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9%) samanborið við hópinn sem fékk 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5%). Tölfræðilega marktækt meiri hætta sást á versnun miðað við PSA hjá sjúklingum sem fengu 20 mg/m<sup>2</sup> skammt miðað við 25 mg/m<sup>2</sup> skammt (HR 1,195; 95%CI: 1,025 til 1,393). Enginn tölfræðilega marktækur munur var með tilliti til annarra aukaendapunkta (lifun án versnunar sjúkdóms, svörun æxlis og verkja, versnun æxlis og verkja og fjórir undirflokkar FACT-P).

**Tafla 4: Heildarlifun í EFC11785 rannsókn hjá cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> hópnum samanborið við cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> hópinn (meðferðar - ákvörðunargreining) – Aðalendapunktur verkunar**

	<b>CBZ20+PRED n=598</b>	<b>CBZ25+PRED n=602</b>
<b>Heildarlifun</b>		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Miðgildi lifunar (95%CI) (mánuðir)	13,4 (12,19 - 14,88)	14,5 (13,47 - 15,28)
Áhættuhlutfall <sup>a</sup>		
miðað við CBZ25+PRED	1 024	-
1-hliða 98,89% UCI	1 184	-
1-hliða 95% LCI	0,922	-

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=prednisón/prednisólón  
CI=öryggisbil, LCI=neðri mörk öryggisbilsins, UCI=efri mörk öryggisbilsins

<sup>a</sup> Áhættuhlutfall er metið með því að nota líkan með fjölþáttgreiningu Cox. Áhættuhlutfall <1 bendir til minni hættu með cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> miðað við 25 mg/m<sup>2</sup>.

Öryggi fyrir cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> sem sást í rannsókn EFC11785 var hvað varðar gæði og styrkleika svipað og sást í EFC6193 rannsókninni. EFC11785 rannsóknin sýndi betra öryggi fyrir cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> skammtinn.

**Tafla 5: Samantekt öryggisupplýsinga fyrir cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> hópinn samanborið við cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> hópinn í rannsókn EFC11785**

	<b>CBZ20+PRED n=580</b>	<b>CBZ25+PRED n=595</b>
Miðgildi fjölda meðferðarlota / miðgildi meðferðarlengdar	6/18 vikur	7/21 vikur
Fjöldi sjúklinga með minnkaðan skammt n (%)		25 - 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5%)
	20 - 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0%)	20 - 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2%)
	15 - 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6%)	15 - 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2%)
<b>Aukaverkanir öll stig<sup>a</sup> (%)</b>		
Niðurgangur	30,7	39,8

Ógleði	24,5	32,1
Þreyta	24,7	27,1
Blóð í þvagi	14,1	20,8
Þröttleysi	15,3	19,7
Minnkuð matarlyst	13,1	18,5
Uppköst	14,5	18,2
Hægðatregða	17,6	18,0
Bakverkur	11,0	13,9
Klínísk daufkyrningafæð	3,1	10,9
Þvagfærasýking	6,9	10,8
Útlægur skyntaugakvilli	6,6	10,6
Bragðskynstruflun	7,1	10,6
<b>Aukaverkanir af ≥3. stigi<sup>b</sup> (%)</b>		
Klínísk daufkyrningafæð	2,4	9,6
Daufkyrningafæð með hita	2,1	9,2
<b>Óeðlileg blóðmynd<sup>c</sup> (%)</b>		
≥3. stigs daufkyrningafæð	41,8	73,3
≥3. stigs blóðleysi	9,9	13,7
≥3. stigs blóðflagnafæð	2,6	4,2

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=prednisone/prednisolone

<sup>a</sup> Aukaverkanir af öllum stigum með tíðni hærri en 10%

<sup>b</sup> ≥3. stigs aukaverkanir með tíðni hærri en 5%

<sup>c</sup> samkvæmt rannsóknargildum

Framsýggn, fjölpjóða, slembuð opin IV. stigs rannsókn með virkum samanburði (LPS14201/CARD rannsókn) var gerð með 255 sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (mCRPC) sem höfðu áður fengið meðferð, röð skiptir ekki máli, sem innihélt docetaxel og með lyfi með verkun á andrógenviðtaka (abirateron eða enzalutamid og sjúkdómur ágerðist innan 12 mánaða frá upphafi meðferðar). Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> þriðju hverja viku ásamt prednisóni/prednisólóni 10 mg daglega (n=129) eða lyf með verkun á andrógenviðtaka (abirateron 1.000 mg einu sinni á dag ásamt prednisóni/prednisólóni 5 mg tvisvar á dag eða enzalutamid 160 mg einu sinni á dag) (n=126). Lífun án versunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS) samkvæmt skilgreiningu PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2) var aðalendapunktur. Aukaendapunktur voru m.a. heildarlífur, lífun án versunar, PSA svörun og æxlissvörun.

Lýðfræðilega og með tilliti til sjúkdóms voru meðferðarhóparnir sambærilegir. Við upphaf var miðgildi aldurs 70 ár, 95% sjúklinga voru með ECOG færnis skor 0 til 1, miðgildi Gleason stiga var 8. Sextíu og eitt prósent (61%) sjúklinga fengu fyrri meðferð með lyfi með verkun á andrógenviðtaka að lokinni meðferð með docetaxeli.

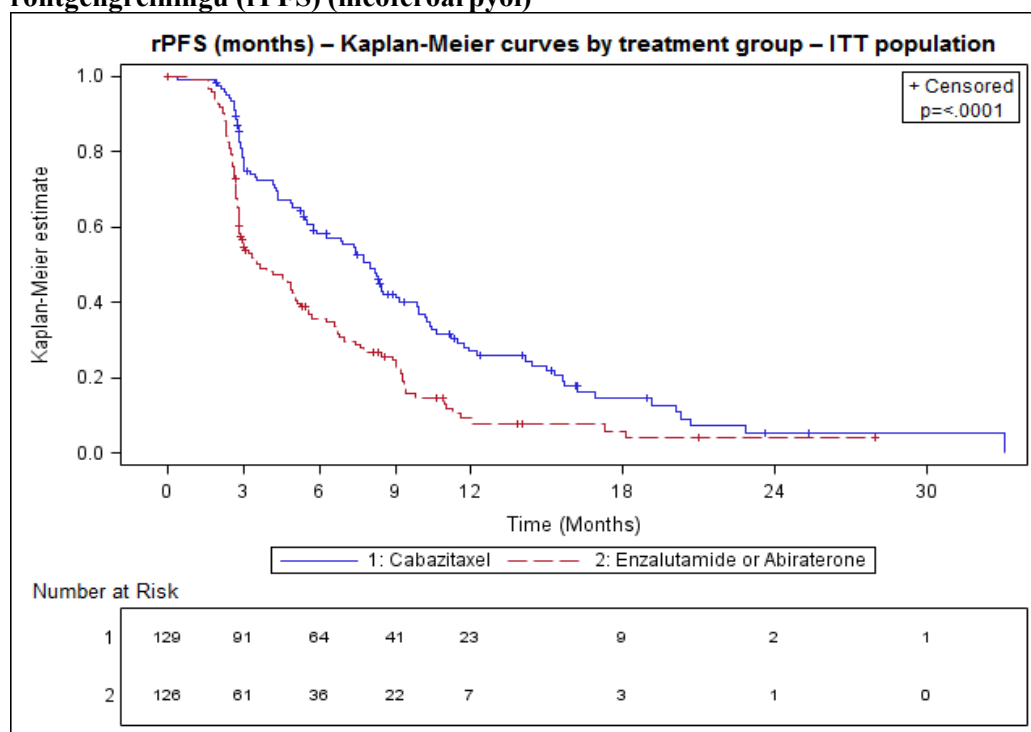
Aðalendapunktur rannsóknarinnar var náð: lífun án versunar samkvæmt röntgengreiningu var marktækt lengri með cabazitaxel samanborið við lyf með verkun á andrógenviðtaka (8,0 mánuðir samanborið við 3,7) með 46% áhættuminnkun með tilliti til lífunar án versunar samkvæmt röntgengreiningu samanborið við lyf með verkun á andrógenviðtaka (sjá töflu 6 og mynd 2).

**Tafla 6 - Verkun cabazitaxel í CARD rannsókninni við meðferð hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (greining á meðferðarþýði) – lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)**

	<b>Cabazitaxel+prednisón /prednisón+ G-CSF</b>  <b>n=129</b>	<b>Lyf með verkun á andrógenviðtaka: Abirateron+prednisón /prednisón eða Enzalutamide</b>  <b>n=126</b>
Fjöldi tilvika við lokadagsetningu (cut-off) (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2%)
Miðgildi rPFS (mánuðir) (95% CI)	8,0 (5,7 – 9,2)	3,7 (2,8 – 5,1)
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)	0,54 (0,40-0,73)	
p-gildi <sup>1</sup>	<0,0001	

<sup>1</sup>lagskipt log-rank próf, marktökustig = 0,05

**Mynd 2 - Aðalendapunktur: Kaplan-Meier kúrfa sem sýnir lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS) (meðferðarþýði)**



Merkin á kúrfunum sýna takmörkun upplýsinga.

Í áformaðri greiningu á undirhópum með tilliti til lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu byggt á lagskiptingu við slembiröðun var áhættuhlutfall 0,61 (95% CI: 0,39 til 0,96) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfi með verkun á andrógenviðtaka á undan docetaxeli og áhættuhlutfall var 0,48 (95% CI: 0,32 til 0,70) hjá sjúklingum sem fengu lyf með verkun á andrógenviðtaka á eftir docetaxeli.

Cabazitaxel var tölfræðilega séð fremra samanburðarlyfjum með verkun á andrógenviðtaka fyrir hvern alfa verndaðan aukaendapunkt þ.m.t. heildarlifun (13,6 mánuðir í cabazitaxel hópnum og 11,0 mánuðir í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka, áhættuhlutfall 0,64, 95% CI: 0,46 til 0,89; p=0,008), lifun án versnunar (4,4 mánuðir í cabazitaxel hópnum og 2,7 mánuðir í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka, áhættuhlutfall 0,52; 95% CI: 0,40 til 0,68), staðfest PSA svörun (36,3% í cabazitaxel hópnum og 14,3% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka, p=0,0003) og besta æxlissvörun (36,5% í cabazitaxel hópnum og 11,5% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka, p=0,004).

Öryggi cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> sem kom fram í CARD rannsókninni var almennt í samræmi við það sem kom fram í TROPIC og PROSELICA rannsóknunum (sjá kafla 4.8). Tíðni  $\geq 3$ . stigs aukaverkana var 53,2% í cabazitaxel hópnum og 46,0% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka. Tíðni  $\geq 3$ . stigs alvarlegra aukaverkana var 31,7% í cabazitaxel hópnum og 37,1% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka. Hlutfall sjúklinga sem þurfti að hætta meðferð fyrir fullt og allt í rannsókninni var 19,8% í cabazitaxel hópnum og 8,1% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka. Hlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkun sem leiddi til dauða var 5,6% í cabazitaxel hópnum og 10,5% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á cabazitaxel hjá öllum undirhópum barna við ábendingunni um krabbamein í blöðruhálskirtli (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum).

Cabazitaxel var metið í opinni, fjölsetra 1/2. stigs rannsókn sem gerð var hjá samtals 39 sjúklingum á barnsaldri (aldur milli 4 til 18 ára í 1. stigs hluta rannsóknarinnar og milli 3 til 16 ára í 2. stigs hluta rannsóknarinnar). Í 2. stigs hlutanum var ekki sýnt fram á verkun cabazitaxels sem einlyfjameðferð hjá börnum með endurkomið eða erfitt dreift, innra tróðæxli í heilabru (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) og efsta stigs tróðæxli (high grade glioma, HGG) meðhöndlað með 30 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð hjá 170 sjúklingum þ. á m. sjúklingum með langt gengin föst æxli (n=69), brjóstakrabbamein með meinvörpum (n=34) og krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (n=67). Þessir sjúklingar fengu cabazitaxel í skömmtum sem voru 10 til 30 mg/m<sup>2</sup> vikulega eða þriðju hverju viku.

### Frásög

Eftir gjöf cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> með innrennsli í bláæð á einni klst. hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum (n=67), var C<sub>max</sub> 226 ng/ml (frávíksstuðull (CV): 107%) og var náð í lok einnar klst. innrennslis (T<sub>max</sub>). Meðaltal AUC var 991 ng.h/ml (CV: 34%).

Frásög var, án meiriháttar frávika, í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 10 til 30 mg/m<sup>2</sup> hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli (n=126).

### Dreifing

Dreifingarhlutfall var 4870 l (2640 l/m<sup>2</sup> hjá sjúklingi með 1,84 m<sup>2</sup> miðgildi líkamsyfirborðs) við jafnvægi.

Binding cabazitaxel, *in vitro*, við prótein í sermi hjá mönnum var 89-92% og var ekki mettanlegt upp að 50,000 ng/ml, sem er hámarksþéttni sem komið hefur fram í klínískum rannsóknum. Cabazitaxel binst aðallega við albúmín í sermi hjá mönnum (82,0%) og lípóprótein (87,9% fyrir HDL, 69,8% fyrir LDL og 55,8% fyrir VLDL). Þéttnihlutfall í blóði og plasma *in vitro* hjá mönnum var á bilinu 0,90 til 0,99 sem bendir til þess að cabazitaxel dreifist jafnt á milli blóðs og plasma.

### Umbrot

Cabazitaxel umbrotnar að mestu leyti í lifur (>95%), aðallega fyrir tilstilli CYP3A ísóensíma (80% til 90%). Cabazitaxel er aðalefnið sem berst með plasma hjá mönnum. Sjö umbrotsefni greindust í plasma (þ. á m. 3 virk umbrotsefni sem verða til við O-afmetýlingu), aðalumbrotsefnið stendur fyrir 5% útsetningar fyrir lyfinu. Hjá mönnum skiljast u.þ.b. 20 umbrotsefni cabazitaxels út með þvagi og hægðum.

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er hugsanleg hætta á hamlandi áhrifum cabazitaxels við viðeigandi meðferðarþéttni lyfja sem eru aðallega hvarfefni CYP3A. Klínísk rannsókn hefur hins vegar sýnt fram á að cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> gefið með stakri innrennslisgjöf á 1 klst.) hafði engin áhrif á plasmáþéttni mídazolams, sem er hvarfefni CYP3A. Því er ekki gert ráð fyrir að samtímis gjöf CYP3A hvarfefna og cabazitaxels í meðferðarskömmtum hafi klínísk áhrif á sjúklinga.

Engin möguleg hætta er á hömlun þegar um er að ræða lyf sem eru hvarfefni annarra CYP ensíma (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 og 2D6) og engin hugsanleg hætta á örvandi áhrifum cabazitaxels þegar í hlut eiga lyf sem eru hvarfefni CYP1A, CYP2C9 og CYP3A. *In vitro* hamlaði cabazitaxel ekki

aðalumbrotaleið warfaríns í 7-hýdroxywarfarín, sem er CYP2C9 miðluð. Því er ekki gert ráð fyrir milliverkun cabazitaxel við warfarín *in vivo*.

*In vitro* hamlaði cabazitaxel ekki MRP (Multidrug-Resistant Proteins): MRP1 og MRP2 eða flutningspróteinum fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir (Organic Cation Transporter (OCT1)). Cabazitaxel hamlaði flutningi P-glykópróteins (PgP) (digoxín, vinblastín), BCRP (Breast-Cancer-Resistant-Proteins (metotrexat)) og polýpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP1B3)) (CCK8) við þéttni sem var minnst 15 föld það sem sást í klínísku umhverfi á meðan það hamlaði flutningi OATP1B1 (estradiól-17β-glúkúroníð) við þéttni sem var aðeins 5 föld það sem sást í klínísku umhverfi. Því er hættan á milliverkun við hvarfefni MRP, OCT1, PgP, BCRP og OATP1B3 ólíkleg *in vivo* við 25 mg/m<sup>2</sup> skammta. Möguleg hætta er á milliverkun við OATP1B1 flutningsprótein, sérstaklega meðan á innrennsli stendur (1 klst.) og í allt að 20 mínútur eftir að innrennsli lýkur (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Eftir að sjúklingum var gefið [<sup>14</sup>C]-cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> innrennsli í bláæð á einni klukkustund, var brotthvarf innan 2 vikna u.þ.b. 80% af gefnum skammti. Cabazitaxel skilst aðallega út með hægðum sem fjölmörg umbrotsefni (76% af skammtinum); á meðan útskilnaður cabazitaxels um nýru og umbrotsefni eru minna en 4% af skammtinum (2.3% sem óbreytt lyf í þvagi).

Plasmaúthreinsun cabazitaxels var mikil, þ.e. 48,5 l/klst. (26,4 l/klst./m<sup>2</sup> hjá sjúklingum með BSA miðgildi sem nam 1,84 m<sup>2</sup>) og lokahelmingunartími langur, þ.e. 95 klst.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir sjúklingar*

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 70 sjúklingum sem voru 65 ára og eldri (57 sjúklingar voru á aldrinum 65 til 75 ára og 13 voru eldri en 75 ára), komu ekki fram nein aldursáhrif á lyfjahvörf cabazitaxels.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun cabazitaxels hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Cabazitaxel útskilst aðallega við umbrot í lifur.

Sérstök rannsókn með 43 krabbameinssjúklingum með skerta lifrarstarfsemi leiddi í ljós að vægt skert (heildarbilirúbín >1 til ≤1,5-föld eðlileg efri mörk eða ASAT >1,5-föld eðlileg efri mörk) og meðalskert (heildarbilirúbín >1,5 til ≤3,0-föld eðlileg efri mörk) lifrarstarfsemi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf cabazitaxels. Hámarksskammtur cabazitaxels sem þoldist var 20 mg/m<sup>2</sup> við vægt skerta og 15 mg/m<sup>2</sup> við meðalskerta lifrarstarfsemi.

Hjá þremur sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín >3-föld eðlileg efri mörk), minnkaði úthreinsun um 39% samanborið við hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi sem gefur til kynna að verulega skert lifrarstarfsemi hefur einhver áhrif á lyfjahvörf cabazitaxels.

Hámarksskammtur cabazitaxels sem þolist hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið staðfestur.

Byggt á upplýsingum um öryggi og þol á að minnka skammt cabazitaxels hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Cabazitaxel er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Cabazitaxel útskilst að litlu leyti um nýru (2,3% af skammtinum). Þýðisgreining á lyfjhvörfum hjá 170 sjúklingum, þ. á m. 14 sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun á bilinu 30-50 ml/mín) og 59 sjúklingum með lítið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun á bilinu 50-80 ml/mín) sýndi að lítið til miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf cabazitaxels. Þetta var staðfest í sérhæfðri samanburðarrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með krabbameinsæxli og eðlilega nýrnastarfsemi (8 sjúklingar), miðlungsskerta nýrnastarfsemi (8 sjúklingar) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (9 sjúklingar), sem fengu nokkrar meðferðarlotur af allt að 25 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxeli í stakri inndælingu í bláæð.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá hundum eftir stakskammt gefinn í 5 sólarhringa og vikulega við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru drep í smáum slagæðum/við smáar slagæðar í lifur, vefjaauki í gallgangi og/eða drep í lifrarfrumum (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá rottum í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta við útsetningu sem var meiri en klínísk útsetning og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru augnsjúkdómar sem einkenndust af bólgu/hrörnun þráða innan augasteinshýðis. Þessi áhrif voru að hluta til afturkræf eftir 8 vikur.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum cabazitaxels.

Cabazitaxel olli ekki stökkbreytingu í Ames sýklaprófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (Ames bacterial reverse mutation assay). Lyfið hafði ekki litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófi á eitilfrumum í mönnum (engin sundrandi áhrif á byggingu litninga en jók fjölda fjöllumunarfurumna) og jók fjölda örkjarna (micronuclei) í *in vivo* prófi hjá rottum. Þessar niðurstöður rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni (vegna verkunarháttar sem veldur mislitnun) eru í samræmi við lyfjafræðilega virkni efnanna (hindrun á fjölliðun túbulíns).

Meðferð með cabazitaxel hafði ekki áhrif á þörunarhæfni eða frjósemi karlkyns rottna. Hinsvegar kom fram í rannsóknum, á eiturverkunum við endurtekna skammta, rýrnun sæðisblöðru og rýrnun sæðispíplu hjá rottum og rýrnun á eistum (minniháttar frumudrep (single cell necrosis) í þekjuvef eistnalypna) hjá hundum. Útsetning hjá dýrum var sambærileg eða minni en útsetning sem komið hefur fram hjá mönnum sem fengu viðeigandi meðferðarskammta af cabazitaxeli.

Cabazitaxel olli eiturverkunum á fósturvísa og fóstur hjá kvenkyns sem fengu lyfið í æð einu sinni á sólarhring frá 6. til 17. dags frá getnaði sem tengdist eiturverkun á móðurdýr og fólst í fósturdauða og minnkaði meðalfæðingarþyngd sem tengdist seinkaðri beinmyndun. Útsetning hjá dýrum var minni en komið hefur fram hjá mönnum sem viðeigandi meðferðarskammta af cabazitaxeli. Cabazitaxel fer yfir fylgju í rottum.

Í rottum berst cabazitaxel og umbrotsefni þess út í móðurmjólki í magni sem nemur allt að 1,5% af gefnum skammti á 24 klukkustundum.

#### Mat á áhættu fyrir lífríkið

Niðurstöður umhverfissrannsókna á hættu fyrir lífríkið gefa til kynna að notkun cabazitaxel hafi ekki veruleg skaðleg áhrif lífríki vatns (sjá kafla 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Þykkni

Pólýsorbat 80 (E 433)

Sítrónusýra

#### Leysir

Etanól 96%

Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má nota innrennslispoka úr PVC eða vökvasett úr polyúrethani við blöndun og gjöf innrennslislausnanna.

### 6.3 Geymsluþol

Óopnuð hettuglös: 3 ár.

Eftir að hettuglasið hefur verið opnað

Nota verður hettuglösin með þykkni og leysinum samstundis. Ef það er ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Eftir forþynningu þykkisins með leysi

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 30 min við stofuhita (15°C-30°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blöndu innrennslislausnar-leysis samstundis. Ef lyfið er ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og er öllu jafna ekki lengri en 24 klst. við 2 – 8°C, nema þynningin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát

Eftir endanlega þynningu í innrennslispokanum/-flöskunni

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnarinnar í 8 klst. við stofuhita (að meðtöldum 1 klst. innrennslitíma) og í 24 klst. í kæli (að meðtöldum 1 klst. innrennslitíma). Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina samstundis. Ef lyfið er ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og er öllu jafna ekki lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynningin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Um geymsluaðstæður eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas af þykkni og eitt hettuglas af leysi:

- Þykkni: 1,5 ml þykkni í 15 ml glæru glerhettuglasi (gerð I) lokað með 20 mm gráum klórobútýl húðuðum gúmmítappa, innsiglað með 20 mm álloki með smelluloki (flip off cap). Hvert hettuglas inniheldur 60 mg af cabazitaxeli í hverjum 1,5 ml tilgreinds rúmmáls (áfyllingarrúmmál: 73,2 mg af cabazitaxeli/1,83 ml). Áfyllingarrúmmálið var ákvarðað við þróun Eleber til að bæta upp vökvann sem tapast við blöndun forblöndunnar. Yfirmagnið tryggir að eftir þynningu með öllum meðfylgjandi leysi fyrir Eleber, næst að draga upp að minnsta kosti 6 ml af forblöndu sem inniheldur 10 mg/ml af Eleber, sem samsvarar því magni sem gefið er upp á umbúðum með 60 mg hettuglasinu.
- Leysir: 4,5 ml leysir í 15 ml glæru glerhettuglasi (gerð I) lokað með 20 mm gráum klórobútýl húðuðum gúmmítappa, innsiglað með 20 mm álloki með smelluloki (flip off cap). Hvert hettuglas inniheldur 4,5 ml tilgreinds rúmmáls (áfyllingarrúmmál: 5,67 ml). Áfyllingarrúmmálið var ákvarðað við þróun lyfsins. Yfirmagnið tryggir að styrkur forblöndunnar verður 10 mg/ml þegar öllu innihaldi hettuglassins með leysi hefur verið blandað í Eleber 60 mg hettuglasið með þykkni.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eingöngu heilbrigðisstarfsfólk sem hefur fengið þjálfun í meðhöndlun frumudrepandi lyfja skal blanda og gefa Eleber. Barnshafandi heilbrigðisstarfsfólk á ekki að meðhöndla lyfið. Líkt og á við um önnur frumuhemjandi lyf skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun Eleber lausnar, þ.m.t. með notkun lokaðra blöndunarskápa, hlífðarútbúnaðar (t.d. hanskar), og fylgja verkferlum við blöndun. Ef Eleber, á einhverju stigi meðhöndlunar, kemst í snertingu við húð skal þvo hana samstundis vandlega með sápu og vatni. Ef lyfið kemst í snertingu við slímhúð skal þvo hana samstundis vandlega með vatni.

Ávallt skal þynna innrennslisþykknið, lausn með **öllum** leysinum sem fylgir með áður en því er bætt við innrennslislausnina.

Lesið **ALLAN** kaflann vandlega fyrir blöndun og þynningu. Fyrir gjöf Eleber eru **TVÆR** þynningar nauðsynlegar. Fylgið leiðbeiningum um blöndun hér fyrir neðan.

Athugið: Bæði Eleber 60 mg/1,5 ml hettuglas með þykkni (magn: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) og leysirinn í hettuglasinu (magn: 5,67 ml) innihalda yfirmagn til þess að bæta upp það magn sem tapast við blöndun. Yfirmagnið tryggir að eftir þynningu með **ÖLLUM** leysinum sem fylgir með inniheldur lausnin 10 mg/ml af cabazitaxel.

Eftirfarandi tveggja-skrefa þynningarferli verður að fara fram með smitgát þegar innrennslislausnin er útbúin.

### **Skref 1: Forþynning innrennslisþykknis, lausnar með meðfylgjandi leysi.**

#### **Skref 1.1**

Skoðið hettuglasið með þykkninu og meðfylgjandi leysi.

Þykknið og leysirinn eiga að vera tær.

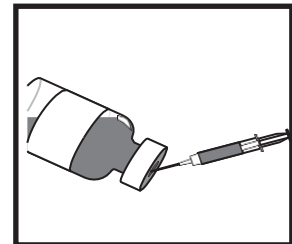


Hettuglas með þykkni  
(60 mg – 1.5 ml)

Hettuglas með leysi

#### **Skref 1.2**

Notið sprautur með nál og dragið með smitgát **allan** meðfylgjandi leysi með því að snúa hettuglasinu til hálfs.



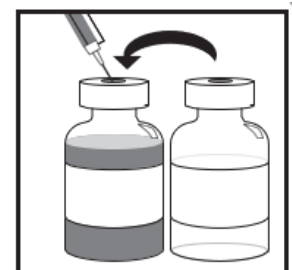
Hettuglas með leysi

#### **Skref 1.3**

Sprautið **öllu** innihaldinu í viðeigandi hettuglas með þykkninu.

Til þess að lágmarka froðumyndun eins og hægt þegar leysinum er sprautað, beinið nálinni að glerinu í innanverðu hettuglasinu með þykkninu og sprautið rólega.

Eftir blöndun inniheldur lausnin 10 mg/ml af cabazitaxel.



Blanda þykknis og  
leysis 10 mg/ml

Hettuglas  
með leysi

### Skref 1.4

Fjarlægjið sprautuna og nálina og hvolfið hettuglasinu varlega nokkrum sinnum þar til lausnin verður tær og einsleit. Það getur tekið u.þ.b. 45 sekúndur.



Blanda þykknis og leysis  
10 mg/ml

### Skref 1.5

Látið lausnina standa í u.þ.b. 5 mínútur og athugið hvort hún sé tær og einsleit. Smáfróða er eðlileg að þessum tíma liðnum.



Blanda þykknis og leysis  
10 mg/ml

Þessi blanda þykknis og leysis inniheldur 10 mg/ml af cabazitaxel (minnst 6 ml af inndælanlegu magni). Hana á að þynna tafarlaust (innan 1 klst.) eins og lýst er í smáatriðum undir skrefi 2.

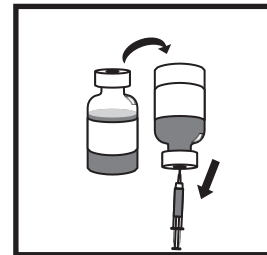
Nauðsynlegt getur verið að nota meira en eitt hettuglas með blöndu þykknis og leysis til að gefa ávísaðan skammt.

## **Skref 2: Seinni (loka)þynning fyrir innrennsli**

### Skref 2.1

Notið kvarðaða sprautu með nál og dragið upp með smitgát það magn af þykknis-leysis blöndunni (10 mg/ml af cabazitaxel) sem samsvarar skammtinum sem á að nota. Ef t.d. á að gefa 45 mg skammt af Eleber þarf 4,5 ml af blöndu af þykkni og leysi sem blönduð var samkvæmt skrefi 1.

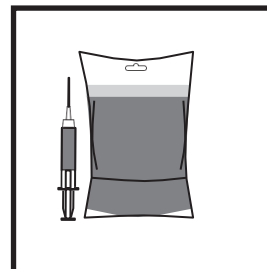
Æskilegt er að stinga sprautunálinni í miðjan gúmmítappann á hettuglasinu, þegar dregið er upp, þar sem fróða getur enn verið til staðar innan á glerinu í hettuglasinu með lausninni þegar blönduninni sem lýst er í skrefi 1 er lokið.



Blanda þykknis og leysis  
10 mg/ml

### Skref 2.2

Notið sæfðan innrennslispoka sem ekki er úr PVC og sprautið uppþregnu magni í annaðhvort 5% glúkósalausn eða 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) innrennslislausn. Styrkur innrennslislausnarinnar á að vera á milli 0,10 mg/ml og 0,26 mg/ml.

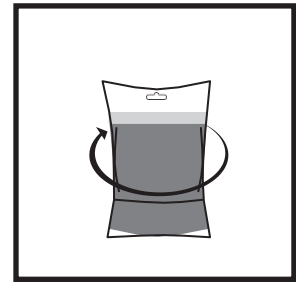


Það magn af  
þykknis-leysis  
blöndunni sem á að  
nota

5% glúkósalausn eða  
9 mg/ml natríumklóríð  
(0,9%) fyrir  
innrennslislausn

### Skref 2.3

Fjarlægjið sprautuna og blandið innihaldi innrennslispokans eða flöskunnar með því að vagga pokanum/flöskunni.



### Skref 2.4

Líkt og á við um öll stungu- og innrennslislyf skal skoða blandaða lausn áður en hún er notuð. Þar sem innrennslislausnin er yfirmettuð getur hún kristallast með tímanum. Í slíkum tilvikum má ekki nota lausnina og skal henni fargað.



Nota skal innrennslislausnina samstundis. Hinsvegar getur geymsluþol við notkun verið lengra við sérstakar aðstæður sem nefndar eru í kafla 6.3.

Meðan á gjöf stendur er mælt með síu með 0,22 míkrómetra opstærð (einnig vísað til sem 0,2 míkrómetrar).

Ekki má nota innrennslispoka úr PVC eða vökvasett úr polyúrethani við blöndun og gjöf ELEBER.

Ekki má blanda Eleber saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130,  
Prag 10, 102 37  
Tékkland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/21/048/01

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. apríl 2021.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

15. maí 2026