# STADAPHARM

## Cabazitaxel STADA® 20 mg/ml
## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cabazitaxel STADA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml des Konzentrates enthält 20 mg Cabazitaxel.

Eine Durchstechflasche mit 3 ml Konzentrat enthält 60 mg Cabazitaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 1185 mg Alkohol (Ethanol) pro Durchstechflasche entsprechend 395 mg/ml sowie 1620 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 540 mg/ml Konzentrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)
Das Konzentrat ist eine klare, gelbe bis bräunlich gelbe, ölige Lösung.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Cabazitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (siehe Abschnitt 5.1).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Cabazitaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind, und sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen. Möglichkeiten zur Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hypotonie und Bronchospasmus müssen vorhanden sein (siehe Abschnitt 4.4).

Medikamentöse Vorbehandlung
Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und deren Schweregrad zu vermindern, wird die Gabe folgender intravenöser Arzneimittel mindestens 30 Minuten vor jeder Anwendung von Cabazitaxel empfohlen:

- Antihistaminikum (5 mg Dexchlorpheniramin oder 25 mg Diphenhydramin oder ein vergleichbares Antihistaminikum),
- Kortikosteroid (8 mg Dexamethason oder ein vergleichbares Kortikosteroid) und
- $H_2$-Antagonist (Ranitidin oder ein vergleichbarer $H_2$-Antagonist) (siehe Abschnitt 4.4).

Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen und kann je nach Bedarf oral oder intravenös gegeben werden.

Um Komplikationen wie Nierenversagen zu vermeiden, muss während der Behandlung eine ausreichende Hydratation des Patienten sichergestellt werden.

**Dosierung**
Die empfohlene Dosis von Cabazitaxel ist 25 mg/m², verabreicht als 1-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon während der gesamten Behandlung.

*Dosisanpassungen*
Wenn bei Patienten folgende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis geändert werden (Schweregrade beziehen sich auf die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0]):

Siehe Tabelle 1

Falls bei Patienten weiterhin eine dieser Reaktionen bei einer Dosis von 20 mg/m² auftritt, kann eine weitere Dosisreduktion auf 15 mg/m² oder ein Absetzen von Cabazitaxel in Erwägung gezogen werden. Die Daten von Patienten für eine Dosis niedriger als 20 mg/m² sind begrenzt.

*Besondere Patientengruppen*
*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*
Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin >1 bis ≤1,5-Fache des oberen Normalwertes [*Upper Limit of Normal*, ULN] oder Aspartat-Aminotransferase (AST) >1,5-fache ULN) sollte die Cabazitaxel-Dosis auf 20 mg/m² reduziert werden. Die Behandlung mit Cabazitaxel von Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion sollte mit Vorsicht und engmaschiger Überwachung der Sicherheit vorgenommen werden.

Cabazitaxel STADA® darf bei Patienten mit mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (Gesamt-Bilirubin >1,5-fache ULN) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
Cabazitaxel wird nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, für die eine Hämodialyse nicht erforderlich ist, ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Kreatinin-Clearance [$CL_{CR}$ <15 ml/min/1,73 m²]) sollten aufgrund ihres Zustands und der begrenzten verfügbaren Daten mit Vorsicht behandelt und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Ältere Patienten*
Für die Anwendung von Cabazitaxel bei älteren Patienten wird keine spezielle Anpassung der Dosis empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

*Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln*
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren oder starke Inhibitoren von CYP3A sind, sollte vermieden werden. Wenn allerdings für Patienten eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Inhibitor erforderlich ist, sollte eine Reduktion der Cabazitaxel-Dosis um 25% in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

*Kinder und Jugendliche*
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cabazitaxel bei Kindern und Jugendlichen.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabazitaxel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

**Art der Anwendung**
Cabazitaxel STADA® ist zur intravenösen Anwendung.
Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.
Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse und Polyurethan-Infusionsbestecke verwendet werden. Cabazitaxel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Taxane oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei einer Neutrophilenzahl kleiner als 1.500/mm³.

Tabelle 1 – Empfohlene Dosisänderungen im Falle von Nebenwirkungen bei mit Cabazitaxel behandelten Patienten

| Nebenwirkungen | Dosisänderung |
|---|---|
| Länger anhaltende Neutropenie ≥ Grad 3 (länger als 1 Woche) trotz entsprechender Behandlung einschließlich G-CSF | Behandlung bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von >1.500 Zellen/mm³ aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² auf 20 mg/m² reduzieren |
| Febrile Neutropenie oder neutropenische Infektion | Behandlung bis zum Erreichen einer Verbesserung oder einer Normalisierung und einer Neutrophilenzahl von >1.500 Zellen/mm³ aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² auf 20 mg/m² reduzieren |
| Diarrhö ≥ Grad 3 oder anhaltende Diarrhö trotz entsprechender Behandlung einschließlich Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution | Behandlung bis zur Verbesserung oder Normalisierung aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² auf 20 mg/m² reduzieren |
| Periphere Neuropathie ≥ Grad 2 | Behandlung bis zur Verbesserung aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² auf 20 mg/m² reduzieren |

- Mittelschwer und schwer eingeschränkte Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin >1,5-fache ULN).
- Gleichzeitige Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn der Infusion von Cabazitaxel sollten alle Patienten eine medikamentöse Vorbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollen insbesondere während der ersten und zweiten Infusion engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Überempfindlichkeitsreaktionen können innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion von Cabazitaxel auftreten, so dass die Möglichkeit zur Behandlung von Hypotonie und Bronchospasmus vorhanden sein muss. Es können schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, insbesondere generalisierter Hautausschlag/Erythem, Hypotonie und Bronchospasmus. Bei schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Cabazitaxel-Infusion sofort abzubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Cabazitaxel abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Knochenmarksuppression

Es kann eine Suppression des Knochenmarks auftreten, die sich in Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie oder Panzytopenie äußert (siehe „Risiko einer Neutropenie“ und „Anämie“ in Abschnitt 4.4).

Risiko einer Neutropenie

Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, können gemäß den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) und/oder gemäß aktuellen institutionellen Leitlinien prophylaktisch mit G-CSF behandelt werden, um das Risiko neutropenischer Komplikationen (febrile Neutropenie, lang anhaltende Neutropenie oder neutropenische Infektion) zu vermindern oder diese zu behandeln. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die klinische Hochrisikofaktoren (Alter über 65 Jahre, schlechter Allgemeinzustand, vorhergehende Episoden febriler Neutropenie, intensive vorhergehende Strahlentherapie, schlechter Ernährungszustand oder andere schwerwiegende Komorbiditäten) aufweisen, aufgrund derer sie für häufigere durch eine lang anhaltende Neutropenie bedingte Komplikationen prädisponiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien vermindert.

Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Cabazitaxel (siehe Abschnitt 4.8). Während Zyklus 1 und vor jedem weiteren Behandlungszyklus sind wöchentliche Differenzialblutbildkontrollen erforderlich, um die Dosis bei Bedarf anpassen zu können.

Falls trotz entsprechender Behandlung eine febrile Neutropenie oder eine länger anhaltende Neutropenie auftritt, sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung der Patienten darf erst bei Erreichen einer Neutrophilenzahl von mindestens 1.500/mm$^3$ wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Symptome wie Bauchschmerzen und Druckempfindlichkeit, Fieber, anhaltende Obstipation, Durchfall, mit oder ohne Neutropenie, können erste Anzeichen einer schwerwiegenden gastrointestinalen Toxizität sein und sollten sofort untersucht und sofort behandelt werden. Es kann notwendig sein, die Behandlung mit Cabazitaxel zu verschieben oder abzubrechen.

*Risiko von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Dehydratation*

Wenn Patienten nach der Behandlung mit Cabazitaxel unter Diarrhö leiden, können sie mit den üblichen Antidiarrhoika behandelt werden. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten sollten eingeleitet werden. Bei Patienten, die vorher eine Bestrahlung im Bauch-Becken-Bereich erhalten haben, kann Diarrhö häufiger auftreten. Bei Patienten, die 65 Jahre alt oder älter sind, kommt Dehydratation häufiger vor. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten und zur Überwachung und Korrektur der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliumwertes, sollten eingeleitet werden. Bei Auftreten einer Diarrhö ≥ Grad 3 kann ein Aussetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Wenn Patienten unter Übelkeit oder Erbrechen leiden, können sie mit den üblichen Antiemetika behandelt werden.

*Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Reaktionen*

Gastrointestinale (GI) Hämorrhagie und Perforation, Ileus, Colitis, auch tödlich verlaufend, wurden bei Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht wird bei der Behandlung von Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Komplikationen aufweisen, wie Patienten mit Neutropenie, ältere Patienten, Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit NSAID, Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzien und Patienten mit einer Radiotherapie im Beckenbereich in der Vorgeschichte oder gastrointestinalen Erkrankungen, wie Ulcera und GI-Blutungen.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten, wurden Fälle von peripherer Neuropathie, peripherer sensorischer Neuropathie (z.B. Parästhesien, Dysästhesien) und peripherer motorischer Neuropathie beobachtet. Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollen angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortführen der Behandlung zu informieren, wenn sich Symptome einer Neuropathie, wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Gefühllosigkeit oder Schwäche, entwickeln. Ärzte sollen vor jeder Behandlung prüfen, ob eine Neuropathie vorliegt oder sich verschlechtert hat. Die Behandlung sollte ausgesetzt werden, bis die Symptome sich gebessert haben. Bei einer persistierenden peripheren Neuropathie ≥ Grad 2 sollte die Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m$^2$ auf 20 mg/m$^2$ reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anämie

Anämie wurde bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Hämoglobinwert und der Hämatokrit sollten vor der Behandlung mit Cabazitaxel überprüft werden sowie wenn Patienten Anzeichen oder Symptome von Anämie oder Blutverlust zeigen. Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert <10 g/dl ist Vorsicht geboten, und es sollten je nach klinischen Symptomen geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Risiko eines Nierenversagens

Nierenfunktionsstörungen, die im Zusammenhang mit Sepsis, schwerer Dehydratation aufgrund von Diarrhö oder Erbrechen und obstruktiver Uropathie auftraten, wurden berichtet. Nierenversagen einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang wurde beobachtet. Bei Nierenfunktionsstörungen sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, um die Ursache herauszufinden und eine intensive Behandlung der Patienten einzuleiten, wenn dies auftritt.

Während der Behandlung mit Cabazitaxel soll eine ausreichende Hydratation sichergestellt werden. Der Patient soll angewiesen werden, jede Änderung des täglichen Urinvolumens sofort mitzuteilen. Vor Beginn der Behandlung, mit jeder Blutuntersuchung sowie immer, wenn der Patient eine Veränderung der Urinmenge mitteilt, sollte der Serumkreatininwert gemessen werden. Bei Auftreten jedweder Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu Nierenversagen ≥ Grad 3 gemäß CTCAE 4.0 ist die Behandlung mit Cabazitaxel abzubrechen.

Erkrankungen der Atemwege

Es wurden Fälle von interstitieller Pneumonie/Pneumonitis und interstitieller Lungenerkrankung beobachtet, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Lungensymptome neu auftreten oder sich diese verschlechtern, müssen die Patienten engmaschig überwacht, unverzüglich untersucht und in geeigneter Weise behandelt werden. Es wird empfohlen, die Therapie mit Cabazitaxel zu unterbrechen, bis die Diagnose gestellt ist. Eine frühzeitige Anwendung von unterstützenden Behandlungsmaßnahmen kann den Zustand verbessern. Der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Cabazitaxel muss sorgfältig abgeschätzt werden.

Risiko von Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen wurden berichtet, am häufigsten Tachykardie und Vorhofflimmern (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) können bestimmte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und febriler Neutropenie vermehrt auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin >1,5-fache ULN) ist die Behandlung mit Cabazitaxel STADA® kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die Dosis sollte bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bili-

rubin >1 bis ≤1,5-fache ULN oder AST >1,5-fache ULN) reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wechselwirkungen
Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollten eine engmaschige Überwachung der Toxizität durchgeführt werden und eine Reduktion der Cabazitaxel-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Verhütungsmaßnahmen
Männer sollten während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Cabazitaxel Verhütungsmaßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 1185 mg Alkohol (Ethanol) pro Durchstechflasche, entsprechend 395 mg/ml. Die Menge in jeder Durchstechflasche dieses Arzneimittels entspricht weniger als 30 ml Bier oder 12 ml Wein.

Eine Dosis von 2,66 ml dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg, würde einer Exposition von 15 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 2,5 mg/100 ml führen kann (siehe Anhang 1 des Berichts EMA/CHMP/43486/2018).

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechselkapazität.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Schwangeren, Stillenden und Alkoholkranken.

Dieses Arzneimittel enthält 1620 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 540 mg/ml Konzentrat. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Polysorbate können das Herz und den Blutkreislauf beeinflussen. Aufgrund des Potentials für eine QT-Verlängerung und Torsades de Pointes ist Vorsicht geboten bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls zur Folge haben oder für Patienten mit kongenitalem Syndrom. Zur Risikominimierung wird eine Verringerung der Injektions-/Infusionsrate des Arzneimittels empfohlen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel hauptsächlich (zu 80% bis 90%) durch CYP3A metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A-Inhibitoren
Die wiederholte Gabe von Ketoconazol (400 mg einmal täglich), einem starken CYP-3A-Inhibitor, führte zu einer Abnahme der Cabazitaxel-Clearance um 20%, was einem Anstieg der AUC um 25% entspricht. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) vermieden werden, da eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Cabazitaxel auftreten kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Aprepitant, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, hatte keinen Einfluss auf die Cabazitaxel-Clearance.

CYP3A-Induktoren
Die wiederholte Gabe von Rifampicin (600 mg einmal täglich), einem starken CYP-3A-Induktor, führte zu einem Anstieg der Cabazitaxel-Clearance um 21%, was einer Abnahme der AUC um 17% entspricht. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) vermieden werden, da eine Abnahme der Plasmakonzentration von Cabazitaxel auftreten kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Außerdem sollten die Patienten keine Johanniskrautpräparate einnehmen.

OATP1B1
Für Cabazitaxel konnte *in vitro* auch eine Hemmung der Transportproteine der organischen Anionen-transportierenden Polypeptide OATP1B1 gezeigt werden. Das Risiko einer Interaktion mit OATP1B1-Substraten (z.B. Statine, Valsartan, Repaglinid) besteht, insbesondere während der Dauer der Infusion (1 Stunde) und bis zu 20 Minuten nach dem Ende der Infusion. Es wird ein Zeitintervall von 12 Stunden vor der Infusion und mindestens 3 Stunden nach dem Ende der Infusion vor Gabe von OATP1B1-Substraten empfohlen.

Impfungen
Die Gabe von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch die Chemotherapie geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann aber vermindert sein.

Ethanol
Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Verhütungsmaßnahmen*
Aufgrund des genotoxischen Risikos von Cabazitaxel (siehe Abschnitt 5.3) sollten Männer während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Cabazitaxel eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

*Schwangerschaft*
Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cabazitaxel bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternotoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Außerdem wurde gezeigt, dass Cabazitaxel die Plazentaschranke überschreitet (siehe Abschnitt 5.3). Wie auch andere zytotoxische Arzneimittel kann Cabazitaxel bei behandelten schwangeren Frauen Schädigungen des Embryos hervorrufen. Cabazitaxel ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

*Stillzeit*
Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten bei Tieren zeigten, dass Cabazitaxel und seine Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

*Fertilität*
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel das Fortpflanzungssystem von männlichen Ratten und Hunden schädigt, es wurde jedoch kein Einfluss auf die männliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der pharmakologischen Aktivität der Taxane, ihrem genotoxischen Potenzial über einen aneugenischen Mechanismus und der Tatsache, dass mehrere Stoffe aus dieser Arzneimittelklasse in tierexperimentellen Studien eine Beeinflussung der Fertilität gezeigt haben, können Auswirkungen auf die männliche Fertilität beim Menschen jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cabazitaxel hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Ermüdung und Schwindel auslösen kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie diese Nebenwirkungen während der Behandlung bei sich beobachten.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurde in 3 randomisierten, offenen, kontrollierten Studien (TROPIC, PROSELICA und CARD) bei insgesamt 1.092 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom beurteilt, die mit 25 mg/m$^2$ Cabazitaxel einmal alle 3 Wochen behandelt wurden. Die Patienten erhielten im Median 6 bis 7 Zyklen Cabazitaxel.

Die Häufigkeiten aus der gepoolten Analyse dieser 3 Studien sind nachfolgend und in der Tabelle 2 dargestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen in allen Schweregraden waren Anämie (99,0%), Leukopenie (93,0%), Neutropenie (87,9%), Thrombozytopenie (41,1%), Diarrhö (42,1%), Fatigue (25,0%) und Asthenie (15,4%). Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ Grad 3, die in mindestens 5% der Patienten auftraten, waren Neutropenie (73,1%), Leukopenie (59,5%), Anämie (12,0%), febrile Neutropenie (8,0%) und Diarrhö (4,7%).

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in allen 3 Studien (18,3% in TROPIC, 19,5% in PROSELICA und 19,8% in CARD) mit ähnlicher Häufigkeit bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen (>1,0%), die zum Abbruch der Behandlung mit Cabazitaxel führten, waren Hämaturie, Fatigue und Neutropenie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 gemäß der MedDRA-Systemorganklassen-Terminologie und der Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrads dargestellt. Die Schwere der Nebenwirkungen wird gemäß CTCAE 4.0 eingestuft (Grad ≥3 = G ≥3).
Die Häufigkeitsangaben basieren auf allen Schweregraden und sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Neutropenie und neutropeniebedingte klinische Ereignisse*
Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien verminderte (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenien ≥ Grad 3, basierend auf Laborwerten, variierte je nach Einsatz von G-CSF zwischen 44,7% und 76,7%, wobei die niedrigste Häufigkeit bei prophylaktischer Anwendung von G-CSF berichtet wurde. In

Tabelle 2 – Nebenwirkungen und hämatologische Auffälligkeiten, die bei der Behandlung mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon berichtet wurden, aus einer gepoolten Analyse (n = 1.092)

| **Systemorganklasse** | **Nebenwirkung** | **Alle Schweregrade n (%)** | | | **Grad ≥3 n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Sehr häufig** | **Häufig** | **Gelegentlich** | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | neutropenische Infektion/Sepsis* | | 48 (4,4) | | 42 (3,8) |
| | septischer Schock | | | 10 (0,9) | 10 (0,9) |
| | Sepsis | | 13 (1,2) | | 13 (1,2) |
| | Zellulitis | | | 8 (0,7) | 3 (0,3) |
| | Harnwegsinfektionen | | 103 (9,4) | | 19 (1,7) |
| | Influenza | | 22 (2,0) | | 0 |
| | Zystitis | | 22 (2,0) | | 2 (0,2) |
| | Infektionen der oberen Atemwege | | 23 (2,1) | | 0 |
| | Herpes zoster | | 14 (1,3) | | 0 |
| | Candidiasis | | 11 (1,0) | | 1 (<0,1) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Neutropenie[a]* | 950 (87,9) | | | 790 (73,1) |
| | Anämie[a] | 1.073 (99,0) | | | 130 (12,0) |
| | Leukopenie[a] | 1.008 (93,0) | | | 645 (59,5) |
| | Thrombozytopenie[a] | 478 (44,1) | | | 44 (4,1) |
| | febrile Neutropenie | | 87 (8,0) | | 87 (8,0) |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit | | | 7 (0,6) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | verminderter Appetit | 192 (17,6) | | | 11 (1,0) |
| | Dehydratation | | 27 (2,5) | | 11 (1,0) |
| | Hyperglykämie | | 11 (1,0) | | 7 (0,6) |
| | Hypokaliämie | | | 8 (0,7) | 2 (0,2) |
| Psychiatrische Erkrankungen | Schlaflosigkeit | | 45 (4,1) | | 0 |
| | Angst | | 13 (1,2) | | 0 |
| | Verwirrtheitszustände | | 12 (1,1) | | 2 (0,2) |
| Erkrankungen des Nervensystems | Dysgeusie | | 64 (5,9) | | 0 |
| | Geschmacksstörungen | | 56 (5,1) | | 0 |
| | periphere Neuropathie | | 40 (3,7) | | 2 (0,2) |
| | periphere sensorische Neuropathie | | 89 (8,2) | | 6 (0,5) |
| | Polyneuropathie | | | 9 (0,8) | 2 (0,2) |
| | Parästhesie | | 46 (4,2) | | 0 |
| | Hypoästhesie | | 18 (1,6) | | 1 (<0,1) |
| | Schwindelgefühl | | 63 (5,8) | | 0 |
| | Kopfschmerzen | | 56 (5,1) | | 1 (<0,1) |
| | Lethargie | | 15 (1,4) | | 1 (<0,1) |
| | Ischialgie | | | 9 (0,8) | 1 (<0,1) |

*Fortsetzung auf Seite 5*

*Fortsetzung Tabelle 2*

| **Systemorganklasse** | **Nebenwirkung** | **Alle Schweregrade n (%)** | | | **Grad ≥3 n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Augenerkrankungen | Konjunktivitis | | 11 (1,0) | | 0 |
| | verstärkte Tränensekretion | | 22 (2,0) | | 0 |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Tinnitus | | | 7 (0,6) | 0 |
| | Vertigo | | 15 (1,4) | | 1 (<0,1) |
| Herzerkrankungen* | Vorhofflimmern | | 14 (1,3) | | 5 (0,5) |
| | Tachykardie | | 11 (1,0) | | 1 (<0,1) |
| Gefäßerkrankungen | Hypotonie | | 38 (3,5) | | 5 (0,5) |
| | tiefe Beinvenenthrombose | | 12 (1,1) | | 9 (0,8) |
| | Hypertonie | | 29 (2,7) | | 12 (1,1) |
| | Orthostasesyndrom | | | 6 (0,5) | 1 (<0,1) |
| | Hitzewallungen | | 23 (2,1) | | 1 (<0,1) |
| | Hitzegefühl | | | 9 (0,8) | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | Dyspnoe | | 97 (8,9) | | 9 (0,8) |
| | Husten | | 79 (7,2) | | 0 |
| | Schmerzen im Oropharynx | | 26 (2,4) | | 1 (<0,1) |
| | Pneumonie | | 26 (2,4) | | 16 (1,5) |
| | Lungenembolie | | 30 (2,7) | | 23 (2,1) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö | 460 (42,1) | | | 51 (4,7) |
| | Übelkeit | 347 (31,8) | | | 14 (1,3) |
| | Erbrechen | 207 (19,0) | | | 14 (1,3) |
| | Obstipation | 202 (18,5) | | | 8 (0,7) |
| | Abdominalschmerz | | 105 (9,6) | | 15 (1,4) |
| | Dyspepsie | | 53 (4,9) | | 0 |
| | Schmerzen im Oberbauch | | 46 (4,2) | | 1 (<0,1) |
| | Hämorrhoiden | | 22 (2,0) | | 0 |
| | gastroösophageale Refluxkrankheit | | 26 (2,4) | | 1 (<0,1) |
| | Rektalblutung | | 14 (1,3) | | 4 (0,4) |
| | Mundtrockenheit | | 19 (1,7) | | 2 (0,2) |
| | Bauch aufgetrieben | | 14 (1,3) | | 1 (<0,1) |
| | Stomatitis | | 46 (4,2) | | 2 (0,2) |
| | Ileus* | | | 7 (0,6) | 5 (0,5) |
| | Gastritis | | | 10 (0,9) | 0 |
| | Kolitis* | | | 10 (0,9) | 5 (0,5) |
| | gastrointestinale Perforation | | | 3 (0,3) | 1 (<0,1) |
| | Gastrointestinalblutung | | | 2 (0,2) | 1 (<0,1) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Alopezie | | 80 (7,3) | | 0 |
| | trockene Haut | | 23 (2,1) | | 0 |
| | Erythem | | | 8 (0,7) | 0 |
| | Nagelerkrankung | | 18 (1,6) | | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Rückenschmerzen | 166 (15,2) | | | 24 (2,2) |
| | Arthralgie | | 88 (8,1) | | 9 (0,8) |
| | Schmerz in einer Extremität | | 76 (7,0) | | 9 (0,8) |
| | Muskelspasmen | | 51 (4,7) | | 0 |
| | Myalgie | | 40 (3,7) | | 2 (0,2) |
| | Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend | | 34 (3,1) | | 3 (0,3) |
| | muskuläre Schwäche | | 31 (2,8) | | 1 (0,2) |
| | Flankenschmerz | | 17 (1,6) | | 5 (0,5) |

*Fortsetzung auf Seite 6*

*Fortsetzung Tabelle 2*

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Alle Schweregrade n (%) | | | Grad ≥3 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | akutes Nierenversagen | | 21 (1,9) | | 14 (1,3) |
| | Nierenversagen | | | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| | Dysurie | | 52 (4,8) | | 0 |
| | Nierenkolik | | 14 (1,3) | | 2 (0,2) |
| | Hämaturie | 205 (18,8) | | | 33 (3,0) |
| | Pollakisurie | | 26 (2,4) | | 2 (0,2) |
| | Hydronephrose | | 25 (2,3) | | 13 (1,2) |
| | Harnretention | | 36 (3,3) | | 4 (0,4) |
| | Harninkontinenz | | 22 (2,0) | | 0 |
| | Harnleiterobstruktion | | | 8 (0,7) | 6 (0,5) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Beckenschmerz | | 20 (1,8) | | 5 (0,5) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Ermüdung | 333 (30,5) | | | 42 (3,8) |
| | Asthenie | 227 (20,8) | | | 32 (2,9) |
| | Fieber | | 90 (8,2) | | 5 (0,5) |
| | peripheres Ödem | | 96 (8,8) | | 2 (0,2) |
| | Schleimhautentzündung | | 23 (2,1) | | 1 (<0,1) |
| | Schmerz | | 36 (3,3) | | 7 (0,6) |
| | Brustkorbschmerz | | 11 (1,0) | | 2 (0,2) |
| | Ödem | | | 8 (0,7) | 1 (<0,1) |
| | Schüttelfrost | | 12 (1,1) | | 0 |
| | Unwohlsein | | 21 (1,9) | | 0 |
| Untersuchungen | Gewicht erniedrigt | | 81 (7,4) | | 0 |
| | Aspartataminotransferase erhöht | | 13 (1,2) | | 1 (<0,1) |
| | Transaminasen erhöht | | | 7 (0,6) | 1 (<0,1) |

[a] Basierend auf Laborwerten.
* Siehe unten stehenden detaillierten Abschnitt.

ähnlicher Weise lag die Häufigkeit des Auftretens von febriler Neutropenie ≥ Grad 3 zwischen 3,2% und 8,6%.
Neutropenische Komplikationen (einschließlich febriler Neutropenie, neutropenischer Infektion/Sepsis und neutropenischer Kolitis), die in manchen Fällen einen tödlichen Verlauf nahmen, wurden bei Einsatz einer primären Prophylaxe mit G-CSF bei 4,0% der Patienten berichtet und ansonsten bei 12,8% der Patienten.

*Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen*
In der gepoolten Analyse traten kardiale Ereignisse bei 5,5% der Patienten auf, von denen 1,1% Herzrhythmusstörungen ≥ Grad 3 aufwiesen. Die Inzidenz von Tachykardien betrug unter Cabazitaxel 1,0%, davon erreichten weniger als 0,1% ≥ Grad 3. Die Inzidenz von Vorhofflimmern betrug 1,3%. Fälle von Herzinsuffizienz mit Herzversagen wurden für 2 Patienten berichtet (0,2%), davon einer mit tödlichem Verlauf. Kammerflimmern mit Todesfolge wurde bei einem Patienten (0,3%) und Herzstillstand bei 3 Patienten (0,5%) berichtet. Keiner der Fälle wurde durch die Prüfärzte auf die Cabazitaxel-Gabe zurückgeführt.

*Hämaturie*
In der gepoolten Analyse betrug die Häufigkeit von Hämaturie aller Schweregrade 18,8% bei der Dosis von 25 mg/m$^2$ (siehe Abschnitt 5.1). In knapp der Hälfte aller Fälle wurden Störfaktoren wie Krankheitsprogression, die Anwendung medizinischer Instrumente, Infektion oder Behandlung mit Antikoagulanzien/NSAID/Acetylsalicylsäure ermittelt.

*Sonstige Auffälligkeiten der Laborwerte*
In der gepoolten Analyse betrugen die Häufigkeiten des Auftretens von Anämien ≥ Grad 3, erhöhten Laborwerten für AST, ALT und Bilirubin 12,0%, 1,3%, 1,0% bzw. 0,5%.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*
Kolitis (einschließlich Enterokolitis und neutropene Enterokolitis) und Gastritis sind beobachtet worden. Gastrointestinalblutung, gastrointestinale Perforation und Ileus (Darmobstruktion) sind ebenso berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

*Erkrankungen der Atemwege*
Fälle von interstitieller Pneumonie/Pneumonitis und interstitieller Lungenerkrankung, manchmal tödlich verlaufend, wurden mit nicht bekannter Häufigkeit beobachtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (siehe Abschnitt 4.4).

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*
Zystitis, bedingt durch strahleninduzierte Reaktionen (sog. Radiation-Recall-Phänomen), einschließlich hämorrhagischer Zystitis, wurde gelegentlich beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Siehe Abschnitt 4.2

Andere besondere Patientengruppen
*Ältere Patienten*
Von den 1.092 Patienten, die in den Prostatakarzinom-Studien mit 25 mg/m$^2$ Cabazitaxel behandelt wurden, waren 755 Patienten 65 Jahre und älter, 238 Patienten davon waren älter als 75 Jahre. Die folgenden nichthämatologischen Nebenwirkungen wurden mit einer um ≥5% höheren Häufigkeit bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten berichtet: Ermüdung (33,5% vs. 23,7%), Asthenie (23,7% vs. 14,2%), Obstipation (20,4% vs. 14,2%) bzw. Dyspnoe (10,3% vs. 5,6%). Neutropenie (90,9% vs. 81,2%) und Thrombozytopenie (48,8% vs. 36,1%) waren ebenfalls um 5% erhöht bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten. Für Neutropenie und febrile Neutropenie ≥ Grad 3 wurde der größte Unterschied in der Häufigkeit zwischen beiden Altersgruppen berichtet (14% bzw. 4% höher bei Patienten ≥65 Jahre im Vergleich zu

Patienten <65 Jahre) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*
*Abt. Pharmakovigilanz*
*Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3*
*D-53175 Bonn*
*Website: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für Cabazitaxel bekannt. Die zu erwartenden Komplikationen bei einer Überdosierung würden in einer Verstärkung der Nebenwirkungen, z.B. der Knochenmarksuppression und der gastrointestinalen Störungen, bestehen. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient in einen spezialisierten Bereich gebracht und engmaschig überwacht werden. Nachdem eine Überdosierung bei den Patienten festgestellt wurde, sollen sie schnellstmöglich mit G-CSF behandelt werden. Zur Behandlung der Symptome sollten weitere geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Taxane
ATC-Code: L01CD04

Wirkmechanismus
Cabazitaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer Störung des Mikrotubuli-Netzwerkes in den Zellen beruht. Cabazitaxel bindet an Tubulin und unterstützt dessen Einbau in Mikrotubuli, während es gleichzeitig einem Abbau der Mikrotubuli entgegenwirkt. Dies führt zur Stabilisierung der Mikrotubuli und in der Folge zur Hemmung zellulärer Funktionen in Mitose und Interphase.

Pharmakodynamische Wirkungen
Cabazitaxel zeigte ein breites Spektrum antitumoraler Wirkung gegen fortgeschrittene humane Tumor-Xenotransplantate in Mäusen. Cabazitaxel ist bei Docetaxel-sensitiven Tumoren wirksam. Außerdem zeigte Cabazitaxel eine Aktivität bei Tumormodellen, die nicht auf eine Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, ansprachen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurde in einer randomisierten, offenen, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie (Studie EFC6193) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt waren, beurteilt.

Die Gesamtüberlebenszeit war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie.

Sekundäre Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival* [PFS], definiert als Zeitspanne zwischen der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Tumorprogression, Anstieg des prostataspezifischen Antigens [PSA], Schmerzprogression oder Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat), Tumoransprechrate, wobei die Beurteilung des Ansprechens solider Tumore nach den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST]-Kriterien erfolgte, PSA-Progression (definiert als ein ≥25%iger oder >50%iger Anstieg bei PSA-*Non-Respondern* bzw. PSA-*Respondern),* Ansprechen des PSA (ein Abfall des Serum-PSA-Spiegels um mindestens 50%), Schmerzprogression (bewertet mittels der Schmerzskala *Present Pain Intensity* [PPI] mit einem Fragebogen nach McGill-Melzack und einem Analgetika-Score [AS]) und Schmerzansprechen (definiert als Reduktion des PPI um mindestens 2 Punkte im Vergleich zum medianen Ausgangswert und gleichzeitig kein Anstieg des AS oder Reduktion des Analgetikaverbrauchs um ≥50% im Vergleich zum durchschnittlichen Ausgangswert des AS und gleichzeitig kein Anstieg des Schmerzes).

Insgesamt wurden 755 Patienten randomisiert und entweder einer Behandlung mit 25 mg/m² Cabazitaxel intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon über maximal 10 Zyklen (n = 378) oder einer Behandlung mit 12 mg/m² Mitoxantron intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon über maximal 10 Zyklen (n = 377) zugeordnet.

In diese Studie wurden Patienten über 18 Jahre mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und nach den RECIST-Kriterien messbarer Erkrankung oder nicht messbarer Erkrankung mit erhöhtem PSA-Spiegel oder Auftreten neuer Läsionen sowie einem Allgemeinzustand von 0–2 gemäß ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) eingeschlossen. Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen: Neutrophilenzahl >1.500/mm³, Thrombozyten >100.000/mm³, Hämoglobin >10 g/dl, Kreatinin <1,5-Fache des oberen Normalwertes, Gesamtbilirubin <1-Fache des oberen Normalwertes, AST und ALT <1,5-Fache der oberen Normalwerte.

Patienten mit einer Anamnese von dekompensierter Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder Patienten mit unkontrollierten Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris und/oder Hypertonie wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Demografische Merkmale einschließlich Alter, ethnischer Zugehörigkeit und ECOG-Allgemeinzustand (0–2) waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. In der Cabazitaxel-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 68 Jahren (Spanne 46–92), und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war 83,9% Kaukasier, 6,9% Asiaten, 5,3% Patienten mit schwarzer Hautfarbe und 4% andere ethnische Zugehörigkeit.

Die mediane Zyklenanzahl betrug 6 in der Cabazitaxel-Gruppe und 4 in der Mitoxantron-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die die Studienbehandlung beendet haben (10 Zyklen), betrug 29,4% in der Cabazitaxel-Gruppe und 13,5% in der Vergleichsgruppe.

Die Gesamtüberlebenszeit war mit Cabazitaxel signifikant länger im Vergleich zu Mitoxantron (15,1 Monate vs. 12,7 Monate) mit einer 30%igen Reduktion des Todesfallrisikos im Vergleich zu Mitoxantron (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 8).

Eine Subgruppe von 59 Patienten hatte vorher eine kumulative Dosis von <225 mg/m² Docetaxel erhalten (29 Patienten im Cabazitaxel-Behandlungsarm, 30 Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm). In dieser Patientengruppe gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit (HR [95% CI] 0,96 [0,49–1,86]).

Im Cabazitaxel-Behandlungsarm gab es eine Verbesserung des PFS im Vergleich zum Mitoxantron-Behandlungsarm; 2,8 (2,4–3,0) Monate vs. 1,4 (1,4–1,7) Monate, HR (95% CI): 0,74 (0,64–0,86), p<0,0001.

Die Tumoransprechrate war bei Patienten im Cabazitaxel-Behandlungsarm mit 14,4% (95% CI: 9,6–19,3) signifikant höher im Vergleich zu 4,4% (95% CI: 1,6–7,2) für die Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm, p = 0,0005.

Der sekundäre Endpunkt zum PSA-Ansprechen war im Cabazitaxel-Behandlungsarm positiv. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 6,4 Monate (95% CI: 5,1–7,3) für Patienten im Cabazitaxel-Behandlungsarm, verglichen mit 3,1 Monaten (95% CI: 2,2–4,4) im Mitoxantron-Behandlungsarm, HR 0,75 Monate (95% CI: 0,63–0,90), p = 0,0010. Die PSA-Ansprechrate betrug bei Patienten im Cabazitaxel-Behandlungsarm 39,2% (95% CI: 33,9–44,5) vs. 17,8% bei Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm (95% CI: 13,7–22,0), p = 0,0002.

Hinsichtlich Schmerzprogression und Schmerzansprechen gab es statistisch gesehen keinen Unterschied in beiden Behandlungsarmen.

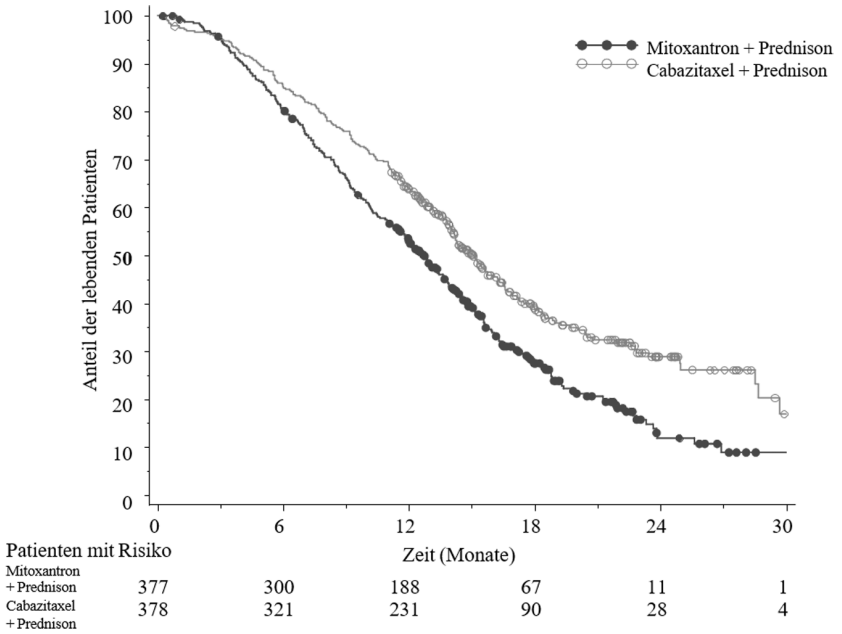
In einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zur Nichtunterlegenheit (Studie EFC11785) erhielten 1.200 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt worden waren, randomisiert Cabazitaxel in einer Dosis von 25 mg/m² (n = 602) oder 20 mg/m² (n = 598). Die Gesamtüberlebenszeit war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie.
Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Cabazitaxel 20 mg/m² im Vergleich zu 25 mg/m² (siehe Tabelle 4 auf Seite 9). Ein statistisch signifikant höherer Anteil (p<0,001) der Patienten in der Gruppe mit 25 mg/m² (42,9%) als in der Gruppe mit 20 mg/m² (29,5%) zeigte ein Ansprechen des PSA. Bei Patienten mit 20 mg/m² wurde im Vergleich zu Patienten mit 25 mg/m² ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine

Tabelle 3 – Wirksamkeit von Cabazitaxel in der Studie EFC6193 bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

| | **Cabazitaxel + Prednison n = 378** | **Mitoxantron + Prednison n = 377** |
|---|---|---|
| **Gesamtüberlebenszeit**<br>Anzahl der Todesfälle (%) | 234 (61,9%) | 279 (74%) |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) (95% CI) | 15,1 (14,1 – 16,3) | 12,7 (11,6 – 13,7) |
| Hazard Ratio (HR)[1] (95% CI) | 0,70 (0,59 – 0,83) | |
| p-Wert | < 0,0001 | |

[1] Geschätzte Hazard Ratio nach dem Cox-Modell; eine Hazard Ratio von weniger als 1 favorisiert Cabazitaxel.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtüberlebenszeit (EFC6193)




PSA-Progression beobachtet (HR 1,195; 95% CI: 1,025 – 1,393). Im Hinblick auf die anderen sekundären Endpunkte (PFS, Tumor- und Schmerzansprechen, Tumor- und Schmerzprogression sowie vier Subkategorien von FACT-P) zeigte sich kein statistischer Unterschied.

Das in der Studie EFC11785 für Cabazitaxel 25 mg/m² beobachtete Sicherheitsprofil war qualitativ und quantitativ mit dem in der Studie EFC6193 beobachteten Profil vergleichbar. Die Studie EFC11785 belegte ein besseres Sicherheitsprofil für die Cabazitaxel-Dosis von 20 mg/m².

Siehe Tabelle 5 auf Seite 9

In einer prospektiven, multinationalen, randomisierten, aktiv kontrollierten und offenen Phase-IV-Studie (LPS14201/CARD-Studie) wurden 255 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor in beliebiger Reihenfolge ein Docetaxel-basiertes Therapieschema und einen Androgenrezeptor-(AR)-gerichteten Wirkstoff (Abirateron oder Enzalutamid, mit Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn) erhielten, auf eine Behandlung mit 25 mg/m² Cabazitaxel alle 3 Wochen in Kombination mit täglich 10 mg Prednison/Prednisolon (n = 129) oder eine Behandlung mit AR-gerichtetem Wirkstoff (1.000 mg Abirateron einmal täglich in Kombination mit zweimal täglich 5 mg Prednison/Prednisolon oder einmal täglich 160 mg Enzalutamid) (n = 126) randomisiert. Das von der Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) definierte radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) war der primäre Endpunkt. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die PSA- und die Tumoransprechrate.
Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Vor Behandlungsbeginn betrug das Alter im Median 70 Jahre, 95% der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 – 1 und der mediane Gleason-Score betrug 8. Bei 61% der Patienten handelte es sich bei der Vorbehandlung um einen AR-gerichteten Wirkstoff nach einer Docetaxel-basierten Behandlung.
Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: rPFS war mit Cabazitaxel im Vergleich zu den AR-gerichteten Wirkstoffen signifikant länger (8,0 Monate vs. 3,7 Monate), wobei das Risiko einer radiographischen Progression im Vergleich zu AR-gerichteten Wirkstoffen um 46% verringert war (siehe Tabelle 6 und Abbildung 2 auf Seite 10).

Geplante Subgruppenanalysen für rPFS, basierend auf Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, ergaben eine Hazard Ratio von 0,61 (95% CI: 0,39 – 0,96) bei Patienten, die zuvor einen AR-gerichteten Wirkstoff gefolgt von Docetaxel erhalten hatten, und eine Hazard Ratio von 0,48 (95% CI: 0,32 – 0,70) bei Patienten, die zuvor Docetaxel gefolgt von einem AR-gerichteten Wirkstoff erhalten hatten.

Cabazitaxel zeigte sich den AR-gerichteten Komparatoren für jeden der zum Signifikanzniveau getesteten sekundären Hauptendpunkte einschließlich des Gesamtüberlebens statistisch überlegen (13,6 Monate im Cabazitaxel-Arm vs. 11,0 Monate im AR-gerichteten Wirkstoffarm; HR 0,64; 95% CI: 0,46 – 0,89; p = 0,008), progressionsfreies Überleben (4,4 Monate im Cabazitaxel-Arm vs. 2,7 Monate im AR-gerichteten Wirkstoffarm; HR 0,52; 95% CI: 0,40 – 0,68), bestätigte PSA-Ansprechrate (36,3% im Cabazitaxel-Arm vs. 14,3% im AR-gerichteten Wirkstoffarm, p = 0,0003) und höchste Tumoransprechrate (36,5% im Cabazitaxel-Arm vs. 11,5% im AR-gerichteten Wirkstoffarm, p = 0,004).

Das in der CARD-Studie beobachtete Sicherheitsprofil von 25 mg/m² Cabazitaxel stimmte insgesamt mit dem in den TROPIC- und PROSELICA-Studien beobachteten überein (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen ≥ Grad 3 betrug 53,2% im Cabazitaxel-Arm vs. 46,0% im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ≥ Grad 3 betrug 31,7% im Cabazitaxel-Arm vs. 37,1% im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Der Anteil an Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse dauerhaft abbrachen, betrug 19,8% im Cabazitaxel-Arm vs. 8,1% im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Der Anteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte, betrug 5,6% im Cabazitaxel-Arm vs. 10,5% im AR-gerichteten Wirkstoffarm.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat das Referenzarzneimittel, das Cabazitaxel enthält, von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Cabazitaxel wurde in einer offenen, multizentrischen Phase-1/2-Studie mit insgesamt 39 Kindern und Jugendlichen (im Alter zwischen 4 und 18 Jahren im Phase-1-Teil der Studie und zwischen 3 und 16 Jahren im Phase-2-Teil der Studie) untersucht. Im Phase-2-Teil konnte bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem diffusen intrinsischen Ponsgliom (DIPG) und hochgradigem Gliom (HGG), die mit 30 mg/m² Cabazitaxel als Monotherapie behandelt wurden, keine Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Tabelle 4 – Gesamtüberlebenszeit in der Studie EFC11785 im Behandlungsarm Cabazitaxel 25 mg/m² im Vergleich zum Behandlungsarm Cabazitaxel 20 mg/m² (*Intent-to-treat*-Analyse) – Primärer Wirksamkeitsendpunkt

| | **CBZ20 + PRED n = 598** | **CBZ25 + PRED n = 602** |
|---|---|---|
| **Gesamtüberlebenszeit** Anzahl der Todesfälle, n (%) | 497 (83,1%) | 501 (83,2%) |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) (95% CI) | 13,4 (12,19 – 14,88) | 14,5 (13,47 – 15,28) |
| Hazard Ratio[a] | | |
| versus CBZ25 + PRED | 1,024 | |
| 98,89% UCI einseitig | 1,184 | |
| 95% LCI einseitig | 0,922 | |

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m², PRED = Prednison/Prednisolon, CI = Konfidenzintervall, LCI = untere Grenze des Konfidenzintervalls, UCI = obere Grenze des Konfidenzintervalls

[a] Hazard Ratio, geschätzt nach einem Cox-Regressionsmodell mit proportionalen Hazards. Eine Hazard Ratio < 1 gibt ein niedrigeres Risiko für Cabazitaxel 20 mg/m² im Vergleich zu 25 mg/m² an.

Tabelle 5 – Zusammenfassung der Sicherheitsdaten im Behandlungsarm Cabazitaxel 25 mg/m² im Vergleich zum Behandlungsarm Cabazitaxel 20 mg/m² in der Studie EFC11785

| | CBZ20 + PRED n = 580 | CBZ25 + PRED n = 595 |
|---|---|---|
| Mediane Anzahl der Zyklen/ mediane Behandlungsdauer | 6/18 Wochen | 7/21 Wochen |
| Anzahl der Patienten mit Dosisreduktion n (%) | von 20 auf 15 mg/m²: 58 (10,0%) von 15 auf 12 mg/m²: 9 (1,6%) | von 25 auf 20 mg/m²: 128 (21,5%) von 20 auf 15 mg/m²: 19 (3,2%) von 15 auf 12 mg/m²: 1 (0,2%) |
| **Nebenwirkungen aller Schweregrade[a] (%)** | | |
| Diarrhö | 30,7 | 39,8 |
| Übelkeit | 24,5 | 32,1 |
| Ermüdung | 24,7 | 27,1 |
| Hämaturie | 14,1 | 20,8 |
| Asthenie | 15,3 | 19,7 |
| Appetit vermindert | 13,1 | 18,5 |
| Erbrechen | 14,5 | 18,2 |
| Obstipation | 17,6 | 18,0 |
| Rückenschmerzen | 11,0 | 13,9 |
| Klinisch relevante Neutropenie | 3,1 | 10,9 |
| Harnwegsinfektion | 6,9 | 10,8 |
| Periphere sensorische Neuropathie | 6,6 | 10,6 |
| Geschmacksstörung | 7,1 | 10,6 |
| **Nebenwirkungen Grad ≥3[b] (%)** | | |
| Klinisch relevante Neutropenie | 2,4 | 9,6 |
| Febrile Neutropenie | 2,1 | 9,2 |
| **Hämatologische Auffälligkeiten[c] (%)** | | |
| Neutropenie Grad ≥3 | 41,8 | 73,3 |
| Anämie Grad ≥3 | 9,9 | 13,7 |
| Thrombozytopenie Grad ≥3 | 2,6 | 4,2 |

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

[a] Nebenwirkungen aller Schweregrade mit einer Häufigkeit > 10%

[b] Nebenwirkungen Grad ≥3 mit einer Häufigkeit > 5%

[c] Basierend auf Laborwerten

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine populationspharmakokinetische Untersuchung wurde bei 170 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (n = 69), metastasiertem Brustkrebs (n = 34) und metastasiertem Prostatakarzinom (n = 67) durchgeführt. Diese Patienten erhielten Cabazitaxel wöchentlich oder alle 3 Wochen in Dosen zwischen 10 bis 30 mg/m².

Resorption

Nach Gabe einer 1-stündigen intravenösen Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (n = 67) betrug die $C_{max}$ 226 ng/ml (Variationskoeffizient [VK]: 107%). Sie wurde am Ende der 1-stündigen Infusion ($t_{max}$) erreicht. Die mittlere AUC lag bei 991 ng · h/ml (VK: 34%).

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (n = 126) wurde keine wesentliche Abweichung der Dosisproportionalität im Dosisbereich von 10 bis 30 mg/m² beobachtet.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ($V_{ss}$) betrug im Steady State 4.870 l (2.640 l/m² bei einem Patienten mit einer medianen KOF von 1,84 m²).

*In vitro* betrug die Bindung von Cabazitaxel an Humanserumproteine 89 – 92% und war bis zu 50.000 ng/ml – der maximalen in klinischen Studien beobachteten Konzentration – nicht sättigbar. Cabazitaxel bindet hauptsächlich an Humanserumalbumin (82,0%) und Lipoproteine (87,9% an HDL, 69,8% an LDL und 55,8% an VLDL). *In vitro* lag das Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis in Humanblut zwischen 0,90 und 0,99. Dies weist darauf hin, dass Cabazitaxel gleichmäßig auf Blut und Plasma verteilt ist.

Biotransformation

Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert (> 95%), hauptsächlich durch das CYP3A-Isoenzym (zu 80% bis 90%). Cabazitaxel ist die vorwiegend in humanem Plasma zirkulierende Komponente. Im Plasma wurden sieben Metaboliten gefunden (einschließlich der 3 aktiven Metaboliten, die durch O-Demethylierung entstehen), wobei der Hauptmetabolit 5% der Cabazitaxel-Exposition ausmacht. Ungefähr 20 Cabazitaxel-Metaboliten werden beim Menschen im Urin und in den Fäzes ausgeschieden.

Basierend auf *In-vitro*-Studien besteht das potenzielle Risiko, dass Cabazitaxel in klinisch relevanten Konzentrationen den Abbau von Arzneimitteln hemmt, die vorwiegend Substrate von CYP3A sind. Jedoch hat eine klinische Studie gezeigt, dass Cabazitaxel (25 mg/m², gegeben als eine einzelne Infusion über eine Stunde) nicht den Plasmaspiegel von Midazolam, einem Testsubstrat für CYP3A, verändert. Deshalb wird bei der gleichzeitigen Gabe von CYP3A-Substraten und Cabazitaxel in therapeutischen Dosen keine klinische Beeinflussung erwartet.

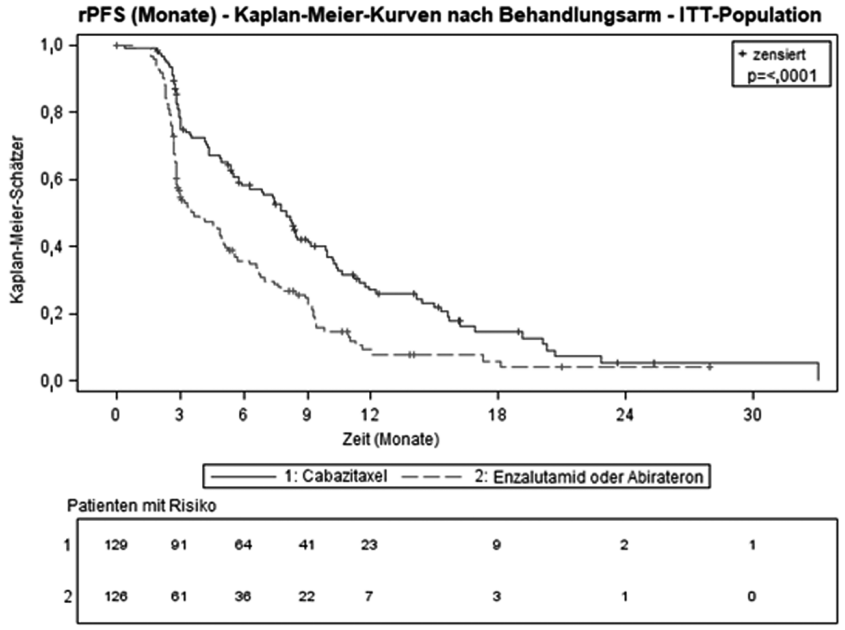
Es besteht kein potenzielles Risiko der Hemmung des Abbaus von Arzneimitteln, die hauptsächlich Substrate anderer CYP-Enzyme sind (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 und 2D6), noch besteht ein potenziel-

Tabelle 6 – Wirksamkeit von Cabazitaxel in der CARD-Studie bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*Intent-to-treat*-Analyse) – radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)

| | Cabazitaxel + Prednison/ Prednisolon + G-CSF<br>n = 129 | AR-gerichtete Wirkstoffe: Abirateron + Prednison/ Prednisolon oder Enzalutamid<br>n = 126 |
|---|---|---|
| Anzahl der Ereignisse am Stichtag (%) | 95 (73,6%) | 101 (80,2%) |
| Mediane rPFS (Monate) (95% CI) | 8,0 (5,7 – 9,2) | 3,7 (2,8 – 5,1) |
| Hazard Ratio (HR) (95% CI) | 0,54 (0,40 – 0,73) | |
| p-Wert[1] | < 0,0001 | |

[1] Stratifizierter Log-Rank-Test, Signifikanzniveau = 0,05

Abbildung 2 – Primärer Endpunkt: Kaplan-Meier-Plot des radiographisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) (ITT-Population)




Kreuze zeigen zensierte Daten an.

les Risiko, dass Cabazitaxel den Abbau von Arzneimitteln induziert, die Substrate von CYP1A, CYP2C9 und CYP3A sind. Cabazitaxel bewirkte *in vitro* keine Hemmung des hauptsächlichen Biotransformationswegs von Warfarin in 7-Hydroxywarfarin, der über CYP2C9 vermittelt wird. Daher sind *in vivo* keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Cabazitaxel und Warfarin zu erwarten.

Cabazitaxel bewirkte *in vitro* keine Hemmung der *Multidrug-Resistance*-Proteine (MRP) MRP1 und MRP2 oder organischer Kationen-Transporter (OCT1). Cabazitaxel hemmt den Transport von P-Glycoprotein (PgP) (Digoxin, Vinblastin), des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (*Breast-Cancer-Resistant-Protein*, BCRP) (Methotrexat) und organische Anionen-transportierende Polypeptide OATP1B3 (CCK8) bei Konzentrationen von mindestens dem 15-Fachen der unter klinischen Bedingungen beobachteten Konzentration, während es den Transport von OATP1B1 (Estradiol-17β-glucoronid) bereits bei dem 5-Fachen der unter klinischen Bedingungen beobachteten Konzentration hemmt. Daher ist *in vivo* das Risiko einer Interaktion mit MRP-, OCT1-, PgP-, BCRP- und OATP1B3-Substraten bei einer Dosis von 25 mg/m² unwahrscheinlich. Das Risiko einer Interaktion mit OATP1B1-Transportern ist möglich, insbesondere während der Dauer der Infusion (1 Stunde) und bis zu 20 Minuten nach dem Ende der Infusion (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Nach einer 1-stündigen intravenösen Infusion von [$^{14}$C]-Cabazitaxel in einer Dosierung von 25 mg/m² wurden ca. 80% der verabreichten Dosis innerhalb von 2 Wochen ausgeschieden. Cabazitaxel wird hauptsächlich in den Fäzes in Form zahlreicher Metaboliten (76% der Dosis) ausgeschieden, während die renale Ausscheidung von Cabazitaxel und seinen Metaboliten weniger als 4% der Dosis ausmacht (2,3% als unverändertes Arzneimittel im Urin).

Cabazitaxel hatte eine hohe Plasma-Clearance von 48,5 l/h (26,4 l/h/m² bei einem Patienten mit einer medianen KOF von 1,84 m²) und eine lange terminale Halbwertszeit von 95 Stunden.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei 70 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter (57 zwischen 65 bis 75 Jahren und 13 Patienten älter als 75 Jahre) wurde kein Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel beobachtet.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabazitaxel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Cabazitaxel wird hauptsächlich in hepatisch metabolisierter Form ausgeschieden.

Eine konkrete Studie mit 43 Krebspatienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel durch leicht (Gesamt-Bilirubin > 1 bis ≤ 1,5-fache ULN oder AST > 1,5-fache ULN) oder mäßig (Gesamt-Bilirubin > 1,5 bis ≤ 3,0-fache ULN) eingeschränkte Leberfunktion. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) betrug jeweils 20 beziehungsweise 15 mg/m².

Bei 3 Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 3-fache ULN) wurde eine Abnahme der Clearance um 39% im Vergleich zu Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion beobachtet, was auf eine gewisse Beeinflussung der Pharmakokinetik von Cabazitaxel durch eine schwer eingeschränkte Leberfunktion hindeutet. Die MTD von Cabazitaxel bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht nachgewiesen.

Auf der Grundlage von Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sollte die Dosis von Cabazitaxel bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Cabazitaxel ist bei Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Cabazitaxel wird nur in sehr geringen Mengen über die Nieren ausgeschieden (2,3% der Dosis). Eine populationspharmakokinetische Analyse an 170 Patienten, die 14 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) und 59 Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) einschloss, zeigte jedoch, dass eine leichte bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel hatte. Dies wurde durch eine konkrete vergleichende pharmakokinetische Studie bei Patienten mit solidem Krebs mit normaler Nierenfunktion (8 Patienten), mittlerer (8 Patienten) und schwerer (9 Patienten) Nierenfunktionsstörung, die mehrere Zyklen bis zu 25 mg/m² Cabazitaxel als einzelne intravenöse Infusion erhielten, bestätigt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Hunden nach Gabe einer Einzeldosis, 5-tägiger

und wöchentlicher Gabe nach niedrigerer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren arterioläre/periarterioläre Lebernekrose, Hyperplasie der Gallengänge und/oder Leberzellnekrose (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Ratten in Studien zur Beurteilung der Toxizität nach wiederholter Gabe nach höherer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Störungen am Auge, charakterisiert durch subkapsuläre Schwellung/Degeneration der Linsenfasern. Diese Effekte waren nach 8 Wochen teilweise reversibel.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Karzinogenität mit Cabazitaxel durchgeführt.
Cabazitaxel führte im Rückmutationstest an Bakterien (Ames-Test) nicht zu Mutationen. In einem *in vitro*-Test an humanen Lymphozyten erwies es sich als nicht klastogen (keine Induktion struktureller Chromosomenaberrationen, aber es erhöhte die Anzahl polyploider Zellen) und in einem *in vivo*-Test bei Ratten führte es zu einer Zunahme der Mikronuklei. Diese Befunde zur Genotoxizität (über einen aneugenischen Mechanismus) decken sich jedoch mit der pharmakologischen Aktivität des Arzneistoffs (Hemmung des Abbaus von Tubulin).

Cabazitaxel führte nicht zu einer Beeinträchtigung des Paarungsverhaltens oder der Fertilität von behandelten männlichen Ratten. In Studien zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter Gabe wurden jedoch bei Ratten eine Degeneration der Samenblase und eine Atrophie der Hodenkanälchen sowie bei Hunden eine Degeneration der Hoden (minimale Einzelzellnekrose im Epithel der Nebenhoden) beobachtet. Die Exposition bei Tieren war gleich oder niedriger als bei Menschen, die klinisch relevante Dosen von Cabazitaxel erhalten.

Cabazitaxel führte zu embryofetaler Toxizität bei weiblichen Ratten, die intravenös einmal täglich während der Schwangerschaft von Tag 6 bis 17 behandelt wurden. Dies war verbunden mit maternaler Toxizität und zeigte sich im Absterben der Föten und vermindertem mittleren Gewicht der Föten, verbunden mit einer verzögerten Skelettossifikation. Die Exposition bei Tieren war niedriger als bei Menschen, die klinisch relevante Dosen von Cabazitaxel erhalten. Cabazitaxel ging bei Ratten in die Plazenta über.

Bei Ratten gingen bis zu 1,5% der verabreichten Dosis Cabazitaxel und seiner Metaboliten über einen Zeitraum von 24 Stunden in die Muttermilch über.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (*Environmental Risk Assessment* [ERA])
Ergebnisse von Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt weisen darauf hin, dass Cabazitaxel kein erhebliches Risiko für die aquatische Umwelt darstellt (siehe Abschnitt 6.6 zur Beseitigung von nicht verwendetem Arzneimittel).

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80 (E 433)
Ethanol
Citronensäure (E 330)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse oder Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung verwendet werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen
4 Jahre

Nach dem Öffnen
Die chemische und physikalische in use-Stabilität wurde über einen Zeitraum von 4 Wochen bei 2 – 8 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dies nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 – 8 °C nicht überschreiten sollten.

Nach dem Hinzufügen in Infusionsbehälter
Die chemische und physikalische in-use-Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 14 Tagen bei 2 – 8 °C und 48 Stunden bei 25 °C in PVC-freien Infusionsbehältern nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 – 8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas-Durchstechflasche (Typ I) mit einem Stopfen aus Halobutylkautschuk, einer Aluminiumkappe und einem *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff; die 3 ml Konzentrat enthält.

Originalpackungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen sind erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Cabazitaxel sollte nur von im Umgang mit Zytostatika erfahrenem Personal zubereitet und angewendet werden. Schwangeres Personal darf nicht mit dem Arzneimittel umgehen. Wie auch bei jeder anderen zytostatischen Substanz müssen beim Umgang mit und der Zubereitung von Cabazitaxel-Lösungen Vorsichtsmaßnahmen wie die Verwendung geschlossener Systeme (*containment*-Transfersysteme) und einer Schutzbekleidung (z.B. Handschuhe) sowie die Einhaltung von Verfahrensanweisungen zur Zubereitung beachtet werden. Bei Kontamination der Haut zu irgendeinem Zeitpunkt beim Umgang mit Cabazitaxel muss diese umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut muss sofort mit viel Wasser gespült werden.

Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung
Andere Arzneimittel, die Cabazitaxel enthalten und aus 2 Durchstechflaschen bestehen (Konzentrat und Lösungsmittel), dürfen NICHT zusammen mit Cabazitaxel STADA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verwendet werden, welches nur eine Durchstechflasche mit 3 ml (60 mg/3 ml) enthält.

**Cabazitaxel STADA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfordert KEINE vorherige Verdünnung mit einem Lösungsmittel und kann unmittelbar zur Infusionslösung hinzugefügt werden.**

Schritt 1
Falls die Durchstechflaschen im Kühlschrank aufbewahrt wurden, sollte die erforderliche Anzahl der Durchstechflaschen Cabazitaxel-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor der Anwendung bei 20 – 25 °C für 5 Minuten stehen gelassen werden.
Um die erforderliche Dosis für den Patienten zu erhalten, können mehrere Durchstechflaschen Cabazitaxel-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nötig sein. Die erforderliche Menge von Cabazitaxel-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist aseptisch mit einer graduierten Spritze mit einer 21-G-Kanüle zu entnehmen. Nicht den gesamten Inhalt der Durchstechflasche ohne Volumenkontrolle verwenden, da eine relevante Überfüllung stattgefunden haben kann.

Jeder ml des Arzneimittels enthält 20 mg Cabazitaxel.

Schritt 2
Injizieren Sie das erforderliche Volumen von Cabazitaxel-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in ein PVC-freies Infusionsbehältnis mit entweder 5%iger Glucoselösung oder 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung zur Infusion. Die Konzentration der Infusionslösung sollte zwischen 0,10 mg/ml und 0,26 mg/ml liegen.

Schritt 3
Entfernen Sie die Spritze und mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.

Schritt 4
Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln sollte die Cabazitaxel-Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Da die Infusionslösung übersättigt ist, kann sie nach einiger Zeit auskristallisieren. Wenn das der Fall ist, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden und muss verworfen werden.

Die Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Die Aufbewahrungsdauer der

gebrauchsfertigen Lösung kann jedoch unter bestimmten Bedingungen, die im Abschnitt 6.3 beschrieben sind, auch länger sein.

Es wird während der Gabe die Verwendung eines *In-Line*-Filters mit einer nominalen Porengröße von 0,22 Mikrometer empfohlen (auch bezeichnet als 0,2 Mikrometer).

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse oder Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung verwendet werden.

Cabazitaxel darf nicht mit anderen als den genannten Arzneimitteln gemischt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

**8. Zulassungsnummer**

2205112.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

09. Februar 2021

**10. Stand der Information**

Oktober 2024

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin