

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat indeholder 20 mg cabazitaxel.

Et 3 ml hætteglas med koncentrat indeholder 60 mg cabazitaxel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Det færdige præparat indeholder 395 mg vandfri ethanol og hvert 3 ml hætteglas indeholder dermed 1,185 mg vandfri ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført i pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en klar farveløs til bleggul eller brun-gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

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

Præmedicinering

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

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

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

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

Dosering

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

Dosisjusteringer

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

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

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

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

Samtidig anvendelse af andre lægemidler

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

Særlige populationer

Patienter med nedsat leverfunktion

Cabazitaxel metaboliseres i udtalt grad i leveren. Patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin >1 til $\leq 1,5 \times$ øvre normalgrænse (ULN) eller Aspartat Aminotransferase (ASAT) $> 1,5 \times$ ULN) skal have reduceret dosis af cabazitaxel til 20 mg/m². Administration af cabazitaxel til patienter med let nedsat leverfunktion skal foretages med forsigtighed og under tæt monitorering af sikkerheden.

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

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Ældre

Der anbefales ingen specifikke dosisjusteringer for anvendelse af cabazitaxel hos ældre patienter

(se også pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af cabazitaxel i den pædiatriske population.

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

Administration

Cabazitaxel Accord er til intravenøs brug.

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

Brug ikke PVC infusionsbeholdere og infusionsæt i polyurethan.

Cabazitaxel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for cabazitaxel, andre taxaner, polysorbat 80, eller et af de øvrige hjælpestoffer anført i pkt. 6.1.
- Neutrofiltal på under $1.500/\text{mm}^3$.
- Svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin $>3 \times \text{ULN}$).
- Samtidig vaccination med vaccine mod gul feber (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forholdsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Alle patienter skal præmedicineres, inden infusionen af cabazitaxel påbegyndes (se pkt. 4.2). Patienter skal observeres nøje for overfølsomhedsreaktioner, især under første og anden infusion. Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme inden for nogle få minutter efter, at infusionen af cabazitaxel er påbegyndt, så faciliteter og udstyr til behandling af hypotension og bronkospasme bør være tilgængelige. Svære reaktioner kan forekomme og kan omfatte generaliseret udslæt/erytem, hypotension og bronkospasme. I tilfælde af svære overfølsomhedsreaktioner skal cabazitaxel seponeres med det samme, og der skal gives passende behandling. Hos patienter med overfølsomhedsreaktioner skal behandling med cabazitaxel seponeres (se pkt. 4.3).

Knoglemarvsdepression

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

Risiko for neutropeni

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

Neutropeni er den mest almindelige bivirkning forårsaget af cabazitaxel (se pkt. 4.8). Det er essentielt at monitorere det fulde blodbillede ugentligt i serie 1 og inden hver enkelt efterfølgende behandlingsserie, så dosis kan justeres om nødvendigt. Dosis bør reduceres i tilfælde af febril neutropeni eller langvarig neutropeni trods passende behandling (se pkt. 4.2).

Patienter bør kun genbehandles, når neutrofilallet vender tilbage til et niveau $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (se pkt. 4.3).

Gastrointestinale lidelser

Symptomer såsom abdominal smerte og ømhed, feber, vedvarende forstoppelse og diarré med eller

uden neutropeni kan være tidlige manifestationer på alvorlig gastrointestinal toksicitet og bør evalueres og behandles omgående. Udsættelse eller afbrydelse af behandling med cabazitaxel kan være nødvendig.

Risiko for kvalme, opkastning, diarré og dehydrering

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

Risiko for alvorlige gastrointestinale bivirkninger

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

Perifer neuropati

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

Anæmi

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

Risiko for nyresvigt

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

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

Respiratoriske sygdomme

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

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

Risiko for hjertearytmi

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

Ældre

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

Patienter med nedsat leverfunktion

Behandling med Cabazitaxel Accord er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Dosis skal reduceres hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 1 til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$) (se pkt 4.2 og 5.2).

Interaktioner

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

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

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder 1185 mg alkohol (ethanol) pr. hætteglas svarende til 395 mg/ml. Mængden i et hætteglas af dette lægemiddel svarer til 30 ml øl eller 12 ml vin.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge, og dets virkning på børn forventes ikke at være nævneværdig. Det kan muligvis påvirke mindre børn, som fx kan blive søvnige.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

En dosis på 60 mg af dette lægemiddel administreret til en voksen, der vejer 70 kg, vil resultere i en ethanoleksponering på 17 mg/kg, hvilket kan føre til en stigning i alkoholkoncentrationen i blodet på omkring 2,8 mg/100 ml. Til sammenligning antages stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet at være ca. 50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Prævention

Mænd bør anvende præventionsmidler under behandlingen og i 4 måneder efter behandlingsophør med cabazitaxel (se pkt. 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

CYP3A-inhibitorer

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

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

CYP3A-induktorer

Gentagen administration af rifampin (600 mg én gang daglig), en potent CYP3A-induktor, resulterede i 21 % stigning i cabazitaxel-clearance svarende til et fald i AUC på 17 %. Derfor skal samtidig indgift af potente CYP3A-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital) undgås, da et fald i plasmakoncentrationen af cabazitaxel kan forekomme (se pkt. 4.2 og 4.4). Patienter skal desuden undgå at indtage perikon.

OATP1B1

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

Vaccinationer

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention

På grund af risiko for genotoksisitet med cabazitaxel (se pkt. 5.3), bør mænd anvende effektiv prævention under behandlingen og i 4 måneder efter behandlingsophør med cabazitaxel.

Graviditet

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

Cabazitaxel er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Amning

Foreliggende farmakokinetiske data hos dyr har vist udskillelse af cabazitaxel og dets metabolitter i mælk (se pkt. 5.3).

Fertilitet

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

Mænd, som behandles med cabazitaxel, anbefales at søge råd om, hvordan sperma kan konserveres inden behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

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

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

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

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

Tablet over bivirkninger:

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

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

MedDRA-systemorganklasser	Bivirkning	Alle grader			Grad ≥ 3 n (%)
		n (%)	Meget almindelig	Almindelig	
Infektioner og parasitære sygdomme	Neutropen infektion/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septisk shock			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Cellulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Urinvejsinfektion		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenza		22 (2,0)		0
	Cystitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infektion i de øvre luftveje		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 (<0,1)
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^{a*}	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anæmi ^a	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopeni ^a	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocytopeni ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Febril neutropeni		87 (8,0)		87 (8,0)
Immunsystemet	Hypersensitivitet			7 (0,6)	0

MedDRA-systemorganklasser	Bivirkning	Alle grader			Grad _{≥3} n (%)
		n (%)			
		Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehydrering		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykæmi		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokaliæmi			8 (0,7)	2 (0,2)
Psykiske forstyrrelser	Insomnia		45 (4,1)		0
	Angst		13 (1,2)		0
	Konfusion		12 (1,1)		2 (0,2)
Nervesystemet	Dysgeusi		64 (5,9)		0
	Smagsforstyrrelser		56 (5,1)		0
	Perifer neuropati		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifer sensorisk neuropati		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropati			9 (0,8)	2 (0,2)
	Paræstesi		46 (4,2)		0
	Hypoæstesi		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Svimmelhed		63 (5,8)		0
	Hovedpine		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargi		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ischias			9 (0,8)	1 (<0,1)
Øjne	Conjunctivitis		11 (1,0)		0
	Øget tåreflod		22 (2,0)		0
Øre og labyrint	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Hjerte*	Atrieflimren		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardi		11 (1,0)		1 (<0,1)
Vaskulære sygdomme	Hypotension		38 (3,5)		5 (0,5)
	Dyb venøs trombose		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertension		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostatisk hypotension			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Hedetur		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Rødmen			9 (0,8)	0
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø		97 (8,9)		9 (0,8)
	Hoste		79 (7,2)		0
	Orofaryngeale smerter		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pneumoni		26 (2,4)		16 (1,5)
	Pulmonal emboli		30 (2,7)		23 (2,1)
Mave-tarmkanalen	Diarré	460 (42,1)			51 (4,7)
	Kvalme	347 (31,8)			14 (1,3)
	Opkastning	207 (19,0)			14 (1,3)
	Forstoppelse	202 (18,5)			8 (0,7)
	Mavesmerter		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsi		53 (4,9)		0
	Øvre mavesmerter		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Hæmorider		22 (2,0)		0
	Gastroøsofageal reflux sygdom		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Rektal blødning		14 (1,3)		4 (0,4)

MedDRA-systemorganklasser	Bivirkning	Alle grader			Grad _{≥3} n (%)
		n (%)			
		Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	
	Tør mund		19 (1,9)		2 (0,2)
	Abdominal udspilning		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Stomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritis			10 (0,9)	0
	Colitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Gastrointestinal perforation			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Gastrointestinal blødning			2 (0,2)	1 (<0,1)
Hud og subkutane væv	Alopeci		80 (7,3)		0
	Tør hud		23 (2,1)		0
	Erytem			8 (0,7)	0
	Neglelidelse		18 (1,6)		0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmarter	166 (15,2)			24 (2,2)
	Arthralgi		88 (8,1)		9 (0,8)
	Smerter i ekstremitet		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskelkramper		51 (4,7)		0
	Myalgi		40 (3,7)		2 (0,2)
	Muskuloskeletale smerter i brystet		34 (3,1)		3 (0,3)
	Muskelsvaghed		31 (2,8)		1 (0,2)
	Flankesmerter		17 (1,6)		5 (0,5)
Nyrer og urinveje	Akut nyresvigt		21 (1,9)		14 (1,3)
	Nyresvigt			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysuri		52 (4,8)		0
	Nyrekolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hæmaturi	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakisuri		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefrose		25 (2,3)		13 (1,2)
	Urinretention		36 (3,3)		4 (0,4)
	Urininkontinens		22 (2,0)		0
	Ureter obstruktion			8 (0,7)	6 (0,5)
Det reproduktive system og mammae	Bækkensmerter		20 (1,8)		5 (0,5)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asteni	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pyreksi		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifert ødem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflammation i slimhinderne		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Smerter		36 (3,3)		7 (0,6)
	Brystsmarter		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ødem			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Kuldegysninger		12 (1,1)		0
	Utilpashed		21 (1,9)		0
Undersøgelser	Vægttab		81 (7,4)		0

MedDRA-systemorganklasser	Bivirkning	Alle grader			Grad \geq 3 n (%)
		n (%)			
		Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	
	Forhøjet Aspartat Aminotransferase		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Forhøjede levertransaminaser			7 (0,6)	1 (<0,1)

^a baseret på laboratorieværdier

* se detaljeret pkt. herunder

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni og tilknyttede kliniske hændelser

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

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

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

Hjertelidelser og arytmier

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

Hæmaturi

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

Andre laboratorieabnormiteter

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

Gastrointestinale lidelser

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

Respiratoriske sygdomme

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

Lidelser i nyrer og urinveje

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

Pædiatrisk population

Se pkt. 4.2

Andre særlige populationer

Ældre

Af de 1092 patienter, som blev behandlet med cabazitaxel 25 mg/m² i prostatacancerstudierne, var 755 patienter 65 år eller derover, inklusiv 238 patienter, som var ældre end 75 år.

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke nogen kendt antidot til cabazitaxel. De forventede komplikationer fra overdosering ville være eksacerbation af bivirkninger såsom knoglemarvssuppression og gastrointestinale sygdomme. I tilfælde af overdosis skal patienten anbringes på særlig afdeling og monitoreres nøje. Patienter skal modtage terapeutisk G-CSF hurtigst muligt, efter at overdosen opdages. Der bør tages andre hensigtsmæssige symptomatiske foranstaltninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, taxaner, ATC-kode: L01CD04

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

Dette studie omfattede patienter over 18 år med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, enten målelig med RECIST-kriterierne eller ikke-målelig sygdom med stigende PSA-niveauer eller forekomst af nye læsioner og en ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status på 0 til 2. Patienter skulle have neutrofilocyter $> 1.500/\text{mm}^3$, trombocytter $> 100.000/\text{mm}^3$, hæmoglobin > 10 g/dl, kreatinin $< 1,5 \times \text{ULN}$, total-bilirubin $< 1 \times \text{øvre normalgrænse (ULN)}$, ASAT og ALAT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

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

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

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

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

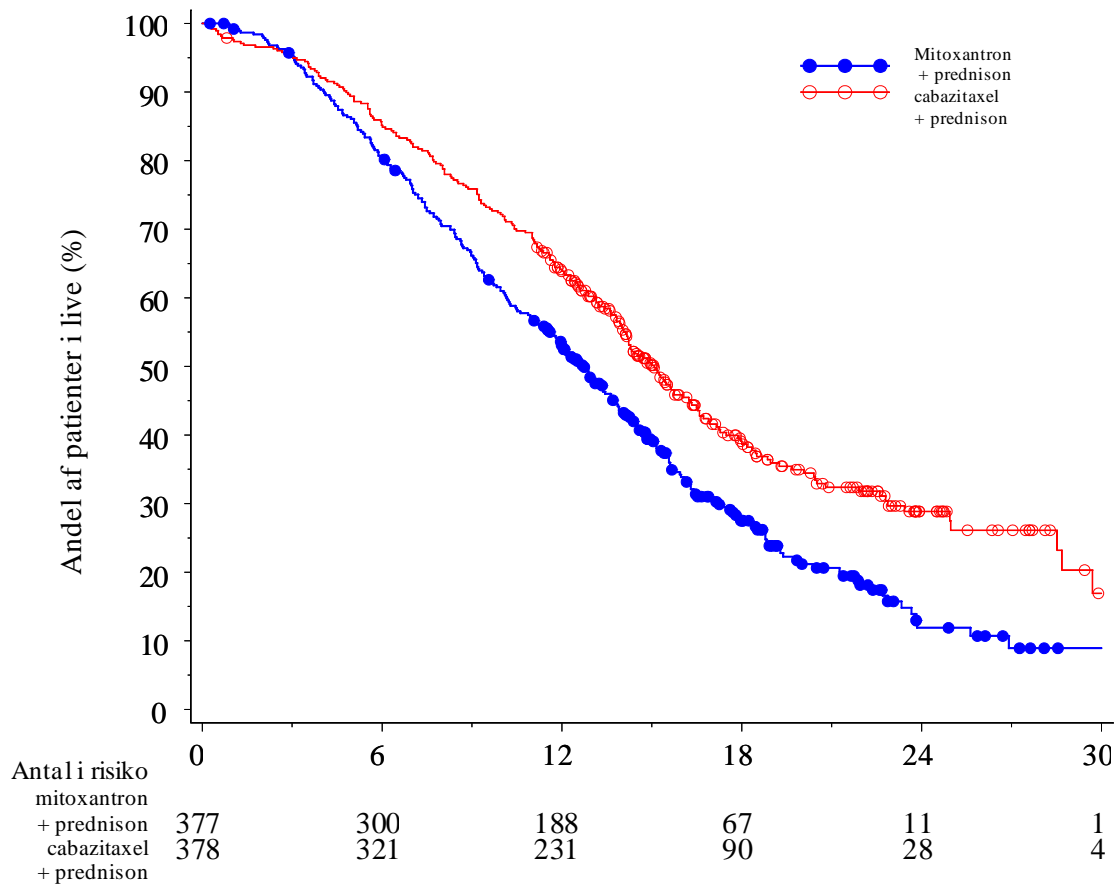
En undergruppe på 59 patienter havde modtaget en kumulativ dosis af docetaxel < 225 mg/m² (29 patienter i cabazitaxel-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Der var ingen signifikant forskel i den samlede overlevelse i denne gruppe patienter (HR (95 % CI) 0,96 (0,49-1,86)).

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

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

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

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



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

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

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

Der var ingen statistisk signifikant forskel på begge behandlingsarme vedrørende smerte og smerte progression.

I et noninferioritet, multinationalt, randomiseret, åbent fase III-multicenterstudie (EFC11785-studiet), blev 1.200 patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, der tidligere var behandlet med et docetaxel-indeholdende regime, randomiseret til at få cabazitaxel i en dosis på enten 25 mg/m² (n = 602) eller 20 mg/m² (n = 598). Samlet overlevelse (OS) var det primære endepunkt. Studiet mødte det primære mål at demonstrere noninferioritet af cabazitaxel 20 mg/m² sammenlignet med 25 mg/m² (se tabel 4). En statistisk signifikant højere procentdel ($p < 0,001$) af patienterne udviste et PSA-respons i 25 mg/m²-gruppen (42,9 %) sammenlignet med 20 mg/m²-gruppen (29,5 %). En statistisk signifikant højere risiko for PSA-progression blev observeret hos patienter, der fik 20 mg/m² dosis, i forhold til 25 mg/m² (HR 1,195; 95 % CI: 1,025-1,393). Der var ingen statistisk forskel med hensyn til de andre sekundære endepunkter (PFS, tumor og smerterespons, tumor og smerteprogression og fire underkategorier af FACT-P).

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

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Samlet overlevelse		
Antal døde, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Median overlevelse (95 % CI) (måned)	13,4 (12,19-14,88)	14,5 (13,47-15,28)
<i>Hazard ratio</i> ^a		
<i>versus</i> CBZ25+PRED	1,024	-
1-sidet 98,89 % UCI	1,184	-
1-sidet 95 % LCI	0,922	-

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m², PRED = Prednison/Prednisolon
CI = konfidensinterval, LCI = nedre grænse for konfidensintervallet, UCI = øvre grænse af konfidensintervallet

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

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

Tabel 5 Resume af sikkerhedsdata for cabazitaxel 25 mg/m² versus cabazitaxel 20 mg/m² i EFC11785studiet

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

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

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

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

^c Baseret på laboratorieværdier

I et prospektiv, multinational, randomiseret, aktivt-kontrolleret og åbent fase IV-studie (LPS14201/CARD studie) med 255 patienter med metastatisk kastreringsresistent prostatacancer (mCRPC), tidligere behandlet i en hvilken som helst rækkefølge, med et docetaxelholdigt regime og med et AR-målrettet middel (abirateron eller enzalutamid med sygdomsprogression indenfor 12 måneder efter behandlingsstart), blev randomiseret til at modtage enten JEVTANA 25 mg/m² hver 3. uge plus prednison/prednisolon 10 mg dagligt (n=129), eller AR-målrettet middel (abirateron 100 mg én gang dagligt plus prednison/prednisolon 5 mg to gange dagligt eller enzalutamid 160 mg én gang dagligt) (n=126). Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS), som defineret af Prostatacancer Working Group-2 (PCWG2) var det primære endepunkt.

Sekundære endepunkter inkluderede samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, PSA-response og tumorrespons.

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

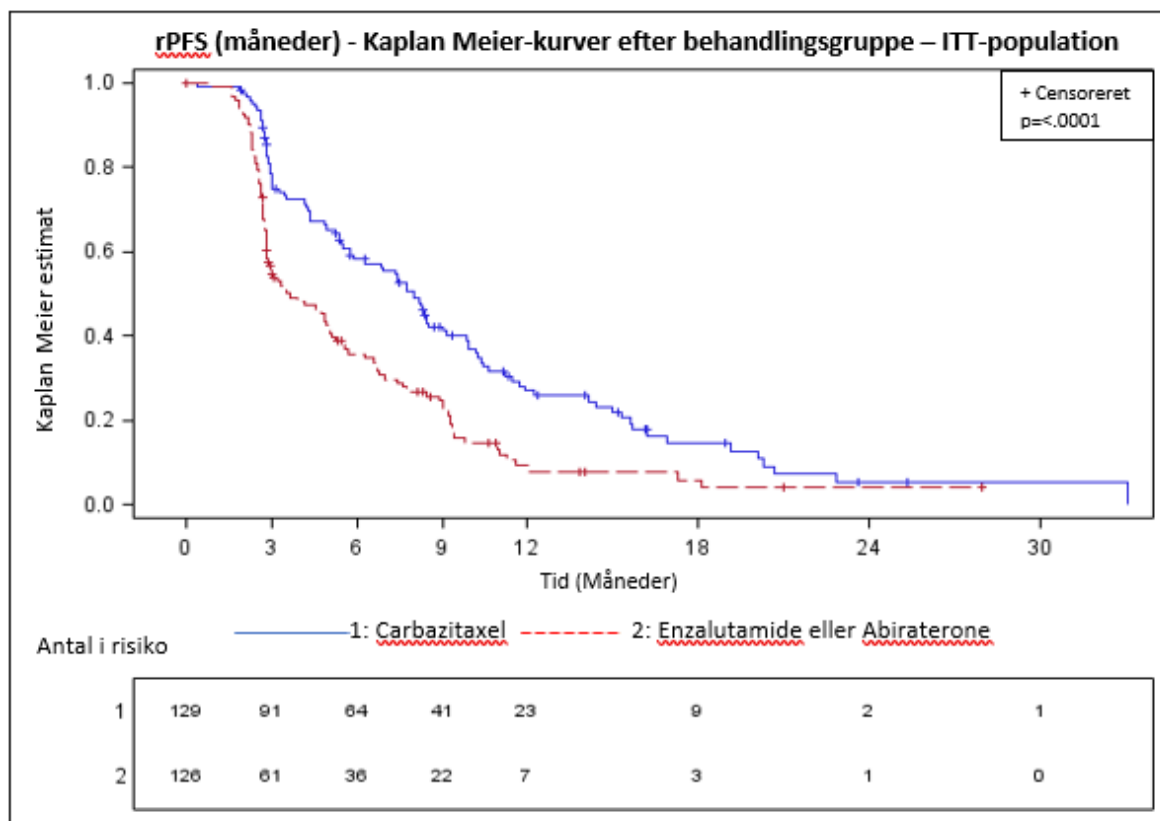
Studiet nåede sit primære endepunkt: rPSF var signifikant længere med JEVTANA sammenlignet med AR-målrettet middel (hhv. 8,0 måneder *versus* 3,7) med en 46 % reduktion i risikoen for radiografisk progression sammenlignet med AR-målrettet middel (se tabel 6 og figur 2).

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

	JEVTANA + prednison/prednisolone + G-CSF n=129	AR-targeted middel: Abiraterone + prednison/prednisolone eller Enzalutamide n=126
Antal begivenheder ved cut-off datoen (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Median rPFS (måneder) (95% CI)	8.0 (5,7 til 9,2)	3.7 (2,8 til 5,1)
Hazard Ratio (HR) (95% CI)		0,54 (0,40 til 0,73)
p-value ¹		< 0,0001

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

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



Tick mærker indikerer censurerede data.

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

JEVTANA var statistisk bedre end de AR-målrattede komparatorer for hver af de alfa-beskyttede vigtige sekundære endepunkter inklusiv samlet overlevelse (13,6 måneder for JEVTANA-armen *versus* 11,0 måneder for AR-målrettet middelarmen, HR 0,64 (95 % CL: 0,46 til 0,89; p=0,008), progressionsfri overlevelse (4,4 måneder for JEVTANA-armen *versus* 2,7 måneder for AR-målrettet middelarmen, HR 0,52; 95 % CL: 0,40 til 6,8), bekræftet PSA response (36,5 % for JEVTANA-armen *versus* 14,3 % for AR-målrettet middelarm, p=0,0003) og bedste tumorrespons (36,5 % for JEVTANA-armen *versus* 11,5 % for AR-målrettet middelarmen, p=0,004).

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

Pædiatrisk population

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

Cabazitaxel blev evalueret i et åbent fase 1/2-multicenterstudie hos i alt 39 pædiatriske patienter (i alderen 4 til 18 år for fase 1-delen af studiet og i alderen 3 til 16 år for fase 2-delen af studiet). Fase

2-delen viste ikke effekt af cabazitaxel som enkeltstof i en pædiatrisk population med recidiverende eller refraktær diffust intrapontint gliom (DIPG) og højgrads-gliom (HGG) behandlet med 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

Distribution

Distributionsvolumenet (V_{ss}) var 4870 l (2640 l/m² for en patient med en median BSA på 1,84 m²) ved steady state.

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

Biotransformation

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

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

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

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

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

Elimination

Efter en 1-times intravenøs [¹⁴C]-cabazitaxel-infusion ved 25 mg/m² hos patienter, blev ca. 80 % af den indgivne dosis elimineret inden for 2 uger. Cabazitaxel udskilles hovedsageligt i fæces som

adskillige metabolitter (76 % af dosen), mens renal udskillelse af cabazitaxel og metabolitter udgør mindre end 4 % af dosen (2,3 % som uomdannet lægemiddel i urinen).

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

Særlige populationer

Eldre patienter

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

Pædiatriske patienter

Cabazitaxels sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Nedsat leverfunktion

Cabazitaxel elimineres primært via levermetabolisme.

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med cabazitaxel.

Cabazitaxel inducerede ikke mutationer i den bakterielle tilbagemutations- (Ames) test. Det var ikke klastogent i en *in vitro* test med humane lymfocytter (ingen induktion af strukturel kromosomaberration, men øgede antallet af polyploide celler) og inducerede en stigning i antallet af

mikronuklei i *in vivo* test hos rotter. Disse genotoksicitetsfund (ved aneugen mekanisme) er naturlige for forbindelsens farmakologiske aktivitet, (hæmning af tubulin depolymerisering).

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

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

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

Miljørisikovurdering

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 80
Citronsyre
Vandfri ethanol

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er angivet i pkt. 6.6. Brug ikke PVC-infusionsbeholdere eller infusionsæt i polyurethan til fremstilling og administration af infusionsvæsken.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas
3 år

Efter åbning

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter anbrud. Hvis de ikke anvendes med det samme, vil brugeren være ansvarlig for, hvor længe og hvordan de skal opbevares for at kunne anvendes.

Efter endelig fortynding i infusionsposen/-glasset

Kemisk og fysisk stabilitet af infusionsvæsken er dokumenteret i 8 timer ved 15°C-30°C, inklusive infusionstiden på 1 time, og i 48 timer ved opbevaring i køleskab (inklusive infusionstiden på 1 time). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæsken bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel stiller ingen krav til temperatur under opbevaring. Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys. Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Koncentrat: 3 ml koncentrat i et 6 ml gennemsigtigt tubulært hætteglas (type I), der er lukket med en 20 mm grå silikoneret gummiprop (type I) med teflonfilm på proppens overflade og forseglet med en aluminiumshætte, der er dækket af en violet flip-off hætte af plastik.

Hver karton indeholder et hætteglas til engangsbrug.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Cabazitaxel bør kun tilberedes og administreres af personale, der er trænet i håndtering af cytotoxiske stoffer. Personale, der er gravide, må ikke håndtere lægemidlet. Som med ethvert andet antineoplastisk middel skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af cabazitaxel-opløsninger, idet der tages hensyn til brugen af indkapslingsanordninger, personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker) og klargøringsprocedurer. Hvis cabazitaxel på noget tidspunkt under håndteringen kommer i kontakt med huden, skal der straks skylles grundigt med vand og sæbe. Hvis det skulle komme i kontakt med slimhinderne, skal der straks skylles grundigt med vand.

Klargøring til intravenøs indgivelse

Må IKKE bruges sammen med andre cabazitaxel-lægemidler med en anden koncentration cabazitaxel. Cabazitaxel Accord indeholder 20 mg/ml cabazitaxel (mindst 3 ml anvendeligt volumen).

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal bruges straks. Kassér enhver ubrugt opløsning.

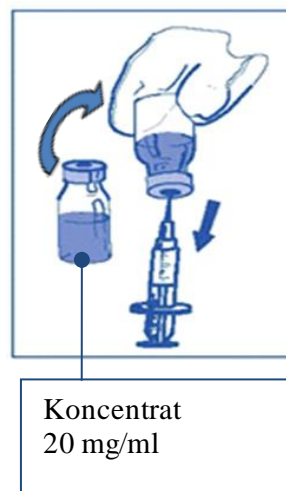
Det kan være nødvendigt med mere end et hætteglas Cabazitaxel Accord for at indgive den ordinerede dosis.

Fortyndningsprocessen skal udføres på aseptisk vis med henblik på at klargøre infusionsvæsken.

Klargøring af infusionsopløsning.

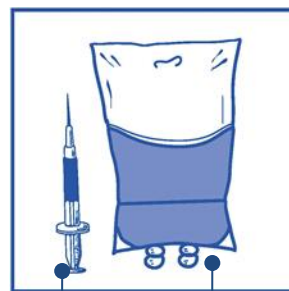
Trin 1

Det nødvendige volumen af Cabazitaxel Accord (der indeholder 20 mg/ml cabazitaxel) udtrækkes aseptisk med en gradueret sprøjte med påsat kanyle. Som eksempel vil en dosis på 45 mg cabazitaxel kræve 2,25 ml Cabazitaxel Accord.



Trin 2

Injicer blandingen i en steril PVC-fri infusionsbeholder med enten 5 % glucose- eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske. Koncentrationen i infusionsvæsken skal være mellem 0,10 mg/ml og 0,26 mg/ml.

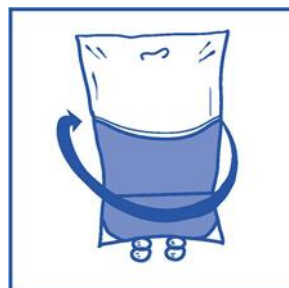


Nødvendigt volumen af koncentrat

5 % glucose- eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske

Trin 3

Træk kanylen ud og bland indholdet i infusionsposen eller -flasken manuelt med en vippende bevægelse. Infusionsopløsningen er en klar farveløs opløsning.



Trin 4

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



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

Et inline-filter med 0,22 mikrometer nominal porestørrelse (også betegnet som 0,2 mikrometer) anbefales under administrationen.

PVC-infusionsbeholdere eller infusionsæt af polyurethan må ikke anvendes til klargøring og administration af cabazitaxel.

Cabazitaxel må ikke blandes med andre lægemidler end de anførte.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1448/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040
Spanien

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomierska 50, Pabianice,
95-200, Polen

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
cabazitaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml indeholder 20 mg cabazitaxel
Et 3 ml hætteglas indeholder 60 mg cabazitaxel

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder
Polysorbat 80
Citronsyre
Ethanol

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
3 ml = 60 mg
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Kun til engangsbrug.
Til intravenøs anvendelse efter fortynding
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK

8. UDLØBSDATO

EXP

Læs indlægssedlen for oplysninger om holdbarheden af den fortyndede opløsning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar i originalemballagen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1448/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml sterilt koncentrat
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3 ml = 60 mg

6. ANDET

CYTOTOKSISK

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning cabazitaxel

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Cabazitaxel Accord
3. Sådan får du Cabazitaxel Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Navnet på dit lægemiddel er Cabazitaxel Accord. Fællesnavnet er cabazitaxel. Det tilhører en gruppe lægemidler, der betegnes "taxaner" og anvendes til at behandle cancer.

Cabazitaxel Accord bruges til at behandle voksne med prostatacancer, der har udviklet sig efter anden kemoterapibehandling. Det virker ved at forhindre celler i at vokse og formere sig.

I forbindelse med din behandling vil du også få kortikosteroid-lægemiddel (prednison eller prednisolon) oralt hver dag. Bed din læge om at fortælle dig mere om dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Cabazitaxel Accord

Du må ikke få Cabazitaxel Accord hvis:

- du er allergisk over for cabazitaxel, over for andre taxaner, over for polysorbat 80 eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6),
- antallet af hvide blodlegemer er for lavt (neutrofil på eller mindre end eller lig med $1.500 /\text{mm}^3$),
- din lever fungerer meget dårligt,
- du for nyligt er blevet vaccineret eller snart skal vaccineres mod gul feber.

Du må ikke få Cabazitaxel Accord, hvis nogen af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg din læge, inden du får Cabazitaxel Accord.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Cabazitaxel Accord.

Inden den enkelte behandling med Cabazitaxel Accord, vil der blive taget blodprøver for at sikre, at du har nok blodlegemer og tilstrækkelig lever- og nyrefunktion til at modtage Cabazitaxel Accord.

Fortæl straks din læge hvis:

- du har feber. Under behandlingen med Cabazitaxel Accord er det sandsynligt, at det antal hvide blodlegemer, som du har i kroppen, reduceres. Din læge vil holde øje med dit blod og din generelle tilstand for tegn på infektioner. Lægen vil eventuelt give dig andre lægemidler for at opretholde antallet af blodlegemer. Personer med et lavt antal blodlegemer kan udvikle livstruende infektioner. Det tidligste tegn på infektion kan være feber, så hvis du får feber, skal du straks fortælle det til din læge.
- du nogensinde har haft allergier. Der kan opstå alvorlige allergiske reaktioner under behandling med Cabazitaxel Accord.
- du har alvorlig eller langvarig diarré, du føler dig syg (kvalme), eller du er syg (opkastning). Alle disse hændelser kan forårsage svær dehydrering (væsketab). Din læge kan være nødt til at behandle dig for dehydrering (væsketab).
- du oplever følelseløshed, prikken eller en brændende eller nedsat følelse i hænder eller fødder.
- du har blødningsproblemer fra tarmen eller har ændringer i farven på din afføring eller har mavesmerter. Hvis blødningen eller smerten er alvorlig, vil lægen stoppe behandlingen med Cabazitaxel Accord. Dette skyldes, at Cabazitaxel Accord kan øge risikoen for blødning eller for at udvikle huller på tarmen.
- du har nyreproblemer.
- du har gulfavning af hud og øjne, mørkfarvning af urinen, svær kvalme eller opkastning, da det kan være tegn eller symptomer på leverproblemer.
- hvis du oplever et betydeligt fald eller en betydelig stigning i din daglige mængde urin.
- du har blod i din urin.

Hvis en af ovenstående gælder for dig, skal du straks underrette din læge. Din læge vil muligvis reducere din Cabazitaxel Accord-dosis eller indstille behandlingen.

Brug af andre lægemidler sammen med Cabazitaxel Accord

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler samt vitaminer og mineraler. Det skyldes, at visse lægemidler kan påvirke den måde, Cabazitaxel Accord virker på, eller Cabazitaxel Accord kan påvirke, hvordan andre lægemidler virker. Disse lægemidler omfatter følgende:

- ketoconazol, rifampicin (mod infektioner);
- carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin (mod krampeanfald);
- perikon (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel mod depression og andre lidelser);
- statiner (såsom simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin eller pravastatin) (til at nedsætte kolesterol i blodet);
- valsartan (mod forhøjet blodtryk);
- repaglinid (mod sukkersyge (diabetes)).

Tal med din læge, inden du bliver vaccineret, mens du får Cabazitaxel Accord.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Cabazitaxel Accord er ikke indiceret til brug hos kvinder.

Brug kondom, når du dyrker sex, hvis din partner er eller kan blive gravid. Der kan være Cabazitaxel Accord i din sæd, og det kan påvirke fosteret. Det tilrådes, at du ikke gør en kvinde gravid under og op til 4 måneder efter behandlingen, og at du søger råd om opbevaring af sæd inden behandlingen, fordi Cabazitaxel Accord kan påvirke mænds frugtbarhed.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig træt eller svimmel, når du tager dette lægemiddel. Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, før du har det bedre.

Cabazitaxel Accord indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 1185 mg alkohol (ethanol) pr. hætteglas svarende til 395 mg/ml. Mængden i et hætteglas af dette lægemiddel svarer til 30 ml øl eller 12 ml vin.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge, og dets virkning på børn forventes ikke at være nævneværdig. Det kan muligvis påvirke mindre børn, som fx kan blive søvnige.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan får du Cabazitaxel Accord

Brugsanvisning

Du vil få et allergilægemiddel, inden du får Cabazitaxel Accord, for at mindske risikoen for allergiske reaktioner.

- Du vil få Cabazitaxel Accord af en læge eller sygeplejerske.
- Cabazitaxel Accord skal klargøres (fortyndes), inden det kan indgives. Indlægssedlen indeholder praktiske oplysninger om håndtering og indgivelse af Cabazitaxel Accord for læger, sygeplejersker og farmaceuter (apoteket).
- Cabazitaxel Accord gives med drop (infusion) ind i en af dine vener (intravenøs brug) på hospitalet i ca. en time.
- I forbindelse med din behandling vil du også få kortikosteroid-lægemiddel (prednison eller prednisolon) peroralt hver dag.

Dosis og hyppighed af lægemidlet

- Den normale dosis afhænger af din krops overfladeareal. Din læge vil beregne din krops overfladeareal i kvadratmeter (m²) og vil beslutte, hvilken dosis du skal have.
- Du vil sædvanligvis få en infusion hver 3. uge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Din læge vil tale med dig om dem og forklare de potentielle risici og fordele ved behandlingen.

Søg straks læge, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

- feber (høj temperatur). Dette er almindeligt (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter).
- stort tab af kropsvæsker (dehydrering). Dette er almindeligt (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter). Dette kan ske, hvis du har svær eller langvarig diarré eller feber, eller hvis du kaster op.
- alvorlige mavesmerter eller mavesmerter, der ikke går over. Dette kan forekomme, hvis du har

hul i mavesækken, på spiserøret eller tarmen (gastrointestinal perforation). Dette kan medføre døden.

Hvis en af ovenstående gælder for dig, skal du straks underrette din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindeligt (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- fald i antallet af røde (anæmi) eller hvide blodlegemer (der er vigtige ved bekæmpelse af infektion)
- fald i antal blodplader, (der resulterer i en øget blødningsrisiko)
- appetitløshed (anoreksi)
- mavebesvær, inklusive at føle sig syg (kvalme), opkastning, diarré eller forstoppelse
- rygsmerter
- blod i urinen
- træthed, mathed eller mangel på energi.

Almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- ændringer i smagssansen
- stakåndethed
- hoste
- mavesmerter
- hårtab på kort sigt (i det fleste tilfælde vender almindelig hårvækst tilbage)
- ledsmerter
- urinvejsinfektion
- mangel på hvide blodlegemer forbundet med feber og infektion
- følelseløshed, prikkende eller brændende fornemmelse eller nedsat følelse i hænder og fødder
- svimmelhed
- hovedpine
- fald eller stigning i blodtryk
- ubehagelig fornemmelse i maven, halsbrand eller ræben
- mavesmerter
- hæmorider
- muskelkramper
- smertefuld eller hyppig vandladning
- urininkontinens
- nyresygdom eller -problemer
- sår i munden eller på læberne
- infektioner eller risiko for infektioner
- højt blodsukker
- søvnløshed
- sindsforvirring
- ængstelse
- unormal fornemmelse eller følelsetab eller smerter i hænder og fødder
- problemer med balancen
- hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag
- blodprop i benet eller lungerne
- følelse af blussende hud
- smerter i munden eller halsen
- rektal blødning
- smerter, ubehag eller svaghed i muskler
- hævelse i fødder eller ben
- kuldegysninger
- neglelidelser (ændringer i neglens farve; negle kan løsne sig).

Ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- lavt blodkalium
- ringen for øret
- huden føles varm
- hudrødmen
- blærebetændelse, som kan forekomme, når din blære tidligere har været udsat for strålebehandling (cystitis, som skyldes *radiation recall* fænomen).

Hyppighed ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- interstitiel lungesygdom (betændelse i lungerne der forårsager hoste og åndedrætsbesvær).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der er anført på yderemballagen og på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel stiller ingen særlige krav til temperatur under opbevaring. Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

Efter åbning

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis de ikke anvendes med det samme, vil brugeren være ansvarlig for, hvor længe og hvordan de skal opbevares for at kunne anvendes.

Efter endelig fortynding i infusionsposen/-glasset

Kemisk og fysisk stabilitet af infusionsvæsken er dokumenteret i 8 timer ved 15°C-30°C, inklusive infusionstiden på 1 time, og i 48 timer ved opbevaring i køleskab (inklusive infusionstiden på 1 time). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæsken bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Bortskaffelse

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cabazitaxel Accord indeholder:

Aktivt stof: cabazitaxel. En ml koncentrat indeholder 20 mg cabazitaxel. Hvert 3 ml hætteglas med koncentrat indeholder 60 mg cabazitaxel.

Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, citronsyre samt vandfri ethanol (se punkt 2 "Cabazitaxel Accord indeholder alkohol").

Udseende og pakningsstørrelser

Cabazitaxel Accord er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).
Koncentratet er en klar og farveløs til bleggul opløsning eller brun-gul opløsning.

Det leveres som et klart engangs-hætteglas på 6 ml med et anvendeligt volumen på 3 ml koncentrat.

Pakningsstørrelse:

Hver karton indeholder 1 hætteglas til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Spanien

Fremstiller

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040
Spanien

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200
Polen

Accord Healthcare B.V
Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU /
MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner

PRAKTISKE OPLYSNINGER TIL LÆGER OG SUNDHEDSPERSONER OM KLARGØRING, ADMINISTRATION OG HÅNDTERING AF CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

Disse oplysninger supplerer pkt. 3 og 5 for brugeren.

Det er vigtigt, at du læser hele indholdet af denne procedure, inden du klargør infusionsvæsken.

Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler ud over dem, som anvendes til fortynding.

Holdbarhed og særlige forholdsregler for opbevaring

For pakken med Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat til infusion, opløsning

Dette lægemiddel stiller ingen særlige krav til temperatur under opbevaring.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

Efter åbning

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes med det samme efter åbning. Hvis de ikke anvendes med det samme, vil brugeren være ansvarlig for, hvor længe og hvordan de opbevares for at kunne anvendes.

Efter endelig fortynding i infusionsposen/-glasset er kemisk og fysisk stabilitet af infusionsvæsken dokumenteret i 8 timer ved 15°C-30°C, inklusive infusionstiden på 1 time, og i 48 timer ved opbevaring i køleskab (inklusive infusionstiden på 1 time). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæsken bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser..

Forholdsregler ved klargøring og indgivelse

Som med ethvert andet antineoplastisk middel skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af Cabazitaxel Accord-opløsninger, idet der tages hensyn til brugen af indkapslingsanordninger, personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker) og klargøringsprocedurer.

Hvis Cabazitaxel Accord på noget tidspunkt under håndteringen kommer i kontakt med huden, skal den straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis det skulle komme i kontakt med slimhinderne, skal der straks skylles grundigt med vand.

Cabazitaxel Accord må kun klargøres og indgives af personale, som er uddannet i håndtering af cytotoxiske midler. Gravide medarbejdere må ikke håndtere det.

Klargøringstrin

Brug IKKE dette lægemiddel sammen med andre cabazitaxel-lægemidler med en anden koncentration cabazitaxel. Cabazitaxel Accord indeholder 20 mg/ml cabazitaxel (mindst 3 ml anvendeligt volumen).

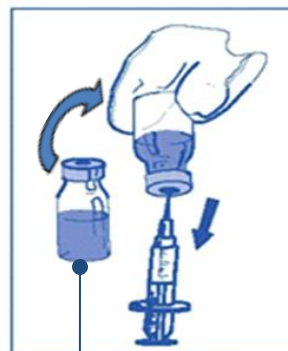
Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal bruges straks. Kassér enhver ubrugt opløsning. Det kan være nødvendigt med mere end et hætteglas Cabazitaxel Accord for at indgive den ordinerede dosis.

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

Trin 1: Klargøring af infusionsopløsning.

Trin 1

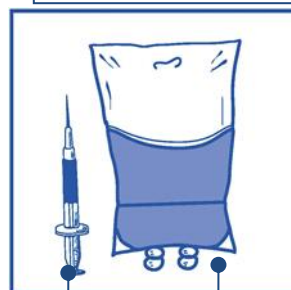
Det nødvendige volumen af Cabazitaxel Accord (der indeholder cabazitaxel 20 mg/ml) udtrækkes aseptisk med en gradueret sprøjte med påsat kanyle. Som eksempel vil en dosis på 45 mg cabazitaxel kræve 2,25 ml Cabazitaxel Accord.



Koncentrat
20 mg/ml

Trin 2

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

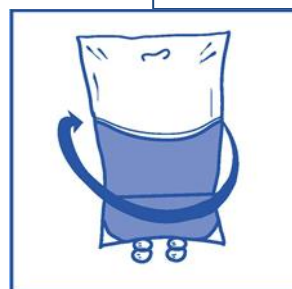


Nødvendigt volumen
af koncentrat.

5 % glucose- eller
natriumchlorid
9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske,
opløsning.

Trin 3

Træk kanylen ud, og bland indholdet i infusionsposen eller -flasken manuelt med en vippende bevægelse. Infusionsopløsningen er en klar, farveløs opløsning



Trin 4

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



Infusionsvæsken skal anvendes med det samme. Oplysninger om **holdbarhed og særlige forholdsregler for opbevaring** er nævnt ovenfor.

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

Administration

Cabazitaxel Accord indgives som en 1-times infusion.

Et inline-filter med 0,22 mikrometer nominal porestørrelse (også betegnet som 0,2 mikrometer) anbefales under indgiften.

PVC-infusionsbeholdere eller infusionssæt i polyurethan må ikke anvendes til klargøring og indgivelse af infusionsvæsken.