

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

JEVTANA 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml av koncentratet innehåller 40 mg cabazitaxel.

Varje injektionsflaska med 1,5 ml (nominell volym) koncentrat innehåller 60 mg cabazitaxel.

Efter den första spädningen med all spädningsvätska innehåller varje ml lösning 10 mg cabazitaxel.

Observera: Både JEVTANA 60 mg/1,5 ml injektionsflaska med koncentrat (fyllnadsvolym: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) och injektionsflaskan med spädningsvätska (fyllnadsvolym: 5,67 ml) innehåller en överfyllnad för att kompensera för vätskeförluster under beredning. Denna överfyllnad försäkrar att man efter spädning med **HELA** innehållet av den medföljande spädningsvätskan, erhåller en lösning som innehåller 10 mg/ml cabazitaxel.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska med spädningsvätska innehåller 573,3 mg 96%-ig etanol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar, gul till brungul oljig lösning.

Spädningsvätskan är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

JEVTANA i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinhållande behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av JEVTANA bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter. Hjälpmedel och utrustning för behandling av allvarliga överkänslighetsreaktioner som hypotension och bronkospasm måste finnas tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Premedicinering

Rekommenderad premedicinering ska ges senast 30 minuter före varje administration av JEVTANA med följande intravenösa läkemedel för att minska risken och allvarlighetsgraden av överkänslighet:

- antihistamin (dexklorfeniramin 5 mg eller difenhydramin 25 mg eller liknande)
- kortikosteroid (dexametason 8 mg eller liknande), och
- H2-antagonist (ranitidin eller liknande) (se avsnitt 4.4).

Antiemetisk profylax rekommenderas och kan ges peroralt eller intravenöst efter behov.

Under hela behandlingen ska adekvat hydrering av patienten säkerställas för att förebygga komplikationer som njursvikt.

Dosering

Den rekommenderade dosen av JEVTANA är 25 mg/m² administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen.

Dosjustering

Dosjustering bör göras om patienten erfar följande biverkningar (gradering enligt "Common Terminology Criteria" för biverkningar [CTCAE 4.0]):

Tabell 1- Rekommenderade dosändringar vid biverkningar hos patienter behandlade med cabazitaxel

Biverkningar	Dosjustering
Förlängd grad ≥ 3 neutropeni (mer än en vecka) trots adekvat behandling inklusive G-CSF	Avvakta behandling tills neutrofilvärdet är >1500 celler/mm ³ , reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m ² till 20 mg/m ²
Febril neutropeni eller neutropen infektion	Avvakta behandling tills förbättring eller total symptomregress och tills neutrofilvärdet är >1500 celler/mm ³ , reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m ² till 20 mg/m ²
Grad ≥ 3 diarré eller ihållande diarré trots adekvat behandling, inklusive vätske- och elektrolytersättning	Avvakta behandling tills förbättring eller total symptomregress, reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m ² till 20 mg/m ²
Grad ≥ 2 perifer neuropati	Avvakta behandling tills förbättring, reducera sedan dosen av cabazitaxel från 25 mg/m ² till 20 mg/m ²

Om någon av dessa biverkningar kvarstår hos patient vid dosen 20 mg/m² kan ytterligare dosreduktion till 15 mg/m² eller avslutande av behandling övervägas. Det finns begränsad mängd data avseende patienter som fått lägre dos än 20 mg/m².

Särskilda patientgrupper

Patienter med leverfunktionsnedsättning

Cabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av cabazitaxel ska minskas till 20 mg/m² hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1 till $\leq 1,5$ gånger det övre normalvärdet (ULN) eller ASAT $> 1,5$ gånger det övre normalvärdet (ULN). Administrering av cabazitaxel ska ges med försiktighet till patienter med lätt nedsatt leverfunktion och övervakas noggrant med avseende på säkerhet.

Hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin $>1,5$ till $\leq 3,0$ gånger ULN), är den högsta tolererbara dosen (MTD) 15 mg/m². Om behandling planeras för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska dosen av cabazitaxel inte överskrida 15 mg/m². Det finns dock endast begränsade effektdata för denna dos.

Cabazitaxel ska inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >3 gånger högre än ULN), (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Patienter med njurfunktionsnedsättning

Cabazitaxel utsöndras minimalt via njurarna. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med njurfunktionsnedsättning som inte kräver dialys. Patienter med mycket avancerad njursvikt (kreatininclearance (CLCR) < 15 ml/min/1,73 m²), ska på grund av deras tillstånd och med den begränsade mängd data som finns tillgänglig behandlas med försiktighet och övervakas noggrant under behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas vid användning av cabazitaxel hos äldre patienter (se också avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Samtidig användning av andra läkemedel

Samtidig användning av andra läkemedel som är potenta inducerare eller potenta hämmare av CYP3A ska undvikas. Om patienten behöver samtidig administrering av en potent CYP3A hämmare bör en minskning med 25% av cabazitaxeldosen övervägas (se avsnitt 4.4. och 4.5).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av JEVTANA för en pediatrik population. Säkerhet och effekt av JEVTANA hos barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

För instruktioner om beredning och administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6. Infusionsbehållare av PVC och infusionsset av polyuretan ska inte användas. JEVTANA får inte blandas med några andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot cabazitaxel, mot andra taxaner, polysorbat 80 eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Neutrofilantal lägre än 1500/mm³.
- Gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >3 x ULN).
- Samtidig vaccination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Alla patienter ska premedicineras innan initiering av cabazitaxel-infusion (se avsnitt 4.2). Patienter ska observeras noga med avseende på överkänslighetsreaktioner, särskilt under första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan uppträda inom några minuter efter att infusionen med cabazitaxel påbörjats, därför ska hjälpmedel och utrustning för behandling av hypotension och bronkospasm finnas tillgänglig. Allvarliga reaktioner som kan inträffa omfattar generella hudutslag/erytem, hypotension och bronkospasm. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kräver att man omedelbart avbryter behandlingen med cabazitaxel och sätter in lämplig behandling. Patienter som har utvecklat en överkänslighetsreaktion ska avsluta behandlingen med JEVTANA (se avsnitt 4.3).

Benmargssuppression

Benmargssuppression som manifesterar sig som neutropeni, anemi, trombocytopeni eller pancytopeni kan inträffa. (se ”Risk för neutropeni” och ”Anemi” i avsnitt 4.4 nedan).

Risk för neutropeni

Patienter som behandlas med cabazitaxel kan erhålla profylaktisk G-CSF-behandling i enlighet med ”American Society of Clinical Oncology” (ASCO) riktlinjer och/eller i enlighet med rådande riktlinjer på behandlande klinik, för att minska risken för, och hantera neutropena komplikationer (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Primärprofylax med G-CSF ska övervägas hos patienter med en hög riskprofil (ålder > 65 år, nedsatt allmäntillstånd, tidigare episoder av febril neutropeni, tidigare strålbehandling, dålig nutritionsstatus eller andra allvarliga sjukdomstillstånd) som ökar risken för komplikationer efter en långvarig neutropeni. Användning av G-CSF har visat sig begränsa förekomsten och svårighetsgraden av neutropeni.

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkningen av cabazitaxel (se avsnitt 4.8). Veckovis monitorering av komplett blodstatus är väsentlig under cykel 1 och därefter innan varje behandlingscykel så att dosen kan justeras om det behövs.

Dosen ska minskas vid febril neutropeni eller förlängd neutropeni trots korrekt behandling (se avsnitt 4.2).

Patienten kan återgå till behandling endast när neutrofilerna återgått till en nivå av $\geq 1500/\text{mm}^3$ (se avsnitt 4.3).

Gastrointestinal påverkan

Symtom som magsmärtor och ömhet, feber, långvarig förstoppning, diarré med eller utan neutropeni, kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och ska undersökas och behandlas snabbt. Senareläggning av cabazitaxelbehandling eller avslutande av behandlingen kan vara nödvändig.

Risk för illamående, kräkning, diarré och uttorkning

Om patienter får diarré efter administrering av cabazitaxel kan de behandlas med vanliga läkemedel mot diarré. Åtgärder ska vidtas för att rehydrera patienten. Diarré kan förekomma mer frekvent hos patienter som fått buk- och bäckenbestrålning innan. Uttorkning är mer vanligt hos patienter från 65 år och uppåt. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att rehydrera patienterna samt övervaka och korrigera serumelektrolytnivåerna, främst kalium. Framflyttande av behandling eller dosreduktion kan vara nödvändigt vid diarré grad ≥ 3 (se avsnitt 4.2). Om patienter blir illamående eller kräks kan de behandlas med vanlig antiemetika.

Risk för allvarliga gastrointestinala reaktioner

Gastrointestinal (GI) blödning och perforation, tarmvred, kolit, med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med cabazitaxel (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter som har en förhöjd risk att utveckla gastrointestinala komplikationer: patienter med neutropeni, äldre, samtidig behandling med NSAID, trombocytaggregationshämmande behandling eller antikoagulationsbehandling och patienter med en tidigare anamnes på stålbehandling av bäckenet eller gastrointestinal sjukdom som sår och blödning.

Perifer neuropati

Fall av perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati (t ex parestesi, dysestesi) och perifer motorisk neuropati har observerats hos patienter som erhållit cabazitaxel. Patienter som behandlas med cabazitaxel ska rådas att informera sin läkare innan den fortsatta behandlingen om symtom på neuropati såsom smärta, brännande känsla, stickningar, domningar eller svaghet utvecklas. Läkaren ska utvärdera möjlig försämring av neuropatin innan varje behandling. Avvakta med behandlingen tills symtomen förbättrats. Dosen av cabazitaxel bör sänkas från 25 mg/m^2 till 20 mg/m^2 vid kvarvarande perifer neuropati grad ≥ 2 (se avsnitt 4.2).

Anemi

Anemi har observerats hos patienter som erhållit cabazitaxel (se avsnitt 4.8). Hemoglobin och hematokrit bör kontrolleras innan behandlingen med cabazitaxel samt om patienter uppvisar tecken eller symtom på anemi eller blodförlust. Försiktighet rekommenderas hos patienter med hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ och nödvändiga åtgärder bör vidtas om kliniskt behov finns.

Risk för njursvikt

Njurpåverkan har rapporterats i samband med sepsis, allvarlig uttorkning p g a diarré, kräkning och obstruktiv uropati. Njursvikt med fall av fatal utgång har observerats. Lämpliga åtgärder ska vidtas för att identifiera orsaken och ge patienten intensivvård om det inträffar.

Tillräcklig vätsketillförsel måste säkerställas under hela behandlingen med cabazitaxel. Patienten ska uppmärksammas på att omedelbart rapportera betydande ändringar av mängden daglig urin.

Serumkreatinin ska mätas från start, vid varje räkning av blodceller och närhelst patienten rapporterar om en förändring i urinmängden. Behandling med cabazitaxel ska avslutas i händelse av försämring av njurfunktionen till njursvikt $\geq \text{CTCAE } 4,0$ grad 3.

Andningspåverkan

Interstitiell pneumoni/pneumonit och interstitiell lungsjukdom har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång (se avsnitt 4.8)

Om nya eller försämrade lungsymtom utvecklas ska patienten noga övervakas, snabbt undersökas och behandlas på lämpligt sätt. Avbrytande av cabazitaxelbehandlingen rekommenderas tills diagnos fastställts. Tidig användning av understödjande åtgärder kan hjälpa till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta cabazitaxelbehandlingen måste noga övervägas.

Risk för hjärtarytmier

Hjärtarytmier har rapporterats, mest vanligt takykardi och förmaksflimmer (se avsnitt 4.8).

Äldre

Det är mer sannolikt att äldre människor (≥ 65 år) upplever vissa biverkningar inklusive neutropeni och febril neutropeni (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Behandling med JEVTANA är kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 3 gånger ULN), (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Dosen ska reduceras till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1 till $\leq 1,5$ gånger ULN eller ASAT $>1,5$ gånger ULN), (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Interaktioner

Samtidig behandling med potenta CYP3A hämmare bör undvikas eftersom de kan öka plasmakoncentrationen av cabazitaxel (se avsnitt 4.2 och 4.5). Om samtidig administrering med en potent CYP3A-hämmare inte kan undvikas, ska en noggrann övervakning vad gäller toxicitet samt en dosreduktion av cabazitaxel övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig behandling med potenta CYP3A-inducerare ska undvikas eftersom det kan minska plasmakoncentrationen av cabazitaxel (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Hjälpämnen

Spädningsvätskan innehåller 573,3 mg etanol 96% (15% v/v) motsvarande 14 ml öl eller 6 ml vin. Skadligt för personer som lider av alkoholism. Ska uppmärksammas av högriskgrupper som patienter med leversjukdom eller epilepsi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro studier har visat att cabazitaxel främst metaboliseras via CYP3A (80-90%) (se avsnitt 5.2).

CYP3A hämmare

Upprepad dosering av ketokonazol (400 mg en gång dagligen), en potent CYP3A hämmare, resulterade i en minskning med 20 % av cabazitaxels clearance motsvarande en ökning med 25% i AUC. Därför ska samtidig användning av potenta CYP3A hämmare (t ex ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, vorikonazol) undvikas eftersom en ökning i plasmakoncentrationen av cabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig administrering av aprepitant, en måttlig CYP3A hämmare, hade ingen effekt på cabazitaxels clearance.

CYP3A inducerare

Upprepad administrering av rifampicin (600 mg en gång dagligen), en potent CYP3A inducerare, resulterade i en ökning av cabazitaxels clearance med 21 % motsvarande en minskning av AUC med 17%. Därför ska samtidig användning av potenta CYP3A inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) undvikas eftersom en minskning i plasmakoncentrationen av cabazitaxel kan inträffa (se avsnitt 4.2 och 4.4)

Vidare ska patienterna avstå från att ta Johannesört.

OATP1B1

Cabazitaxel har in vitro visat sig hämma transportproteinet OATP1B1, Organic anion transporting peptide. Det finns en möjlig risk för interaktion med OATP1B1 substrat (t ex statiner, valsartan, repaglinid), särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionens avslut. Ett tidsintervall på 12 timmar innan infusion och minst tre timmar efter avslutad infusion rekommenderas innan administrering av OATP1B1 substrat.

Vaccinationer

Administrering av levande eller försvagade vacciner till patienter immunosupprimerade genom kemoterapi, kan resultera i fatala infektioner. Vaccination med levande försvagade vacciner ska undvikas hos patienter som får cabazitaxel. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan ges men svaret på en sådan vaccinering kan vara försvagat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen information beträffande användningen av cabazitaxel hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid, för modern, toxiska doser (se avsnitt 5.3) och att cabazitaxel passerar placentarriären (se avsnitt 5.3). Som med andra cytotoxiska läkemedel kan cabazitaxel orsaka fosterskador hos gravida kvinnor som exponerats.

Cabazitaxel rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Tillgängliga farmakokinetiska data från djurstudier har visat att cabazitaxel och dess metaboliter utsöndras i modersmjölk (se avsnitt 5.3). Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Cabazitaxel bör inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier har visat att cabazitaxel påverkar reproduktionssystemet hos hanråttor och hundar utan någon funktionell påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Med tanke på de farmakologiska effekterna av taxaner, deras genotoxiska potential och klasseffekt på fertilitet i djurstudier kan påverkan på manlig fertilitet inte uteslutas hos människa.

På grund av möjlig påverkan på manliga könsceller och på möjlig exponering via sädesvätskan, ska män som behandlas med cabazitaxel använda effektivt preventivmedel under behandlingen och rekommenderas att fortsätta med det ytterligare 6 månader efter sista behandlingen med cabazitaxel. På grund av möjlig exponering via sädesvätska ska män som behandlas med cabazitaxel skydda andra mot kontakt med ejakulatet under behandlingen. Män som behandlas med cabazitaxel bör söka rådgivning om att spara sperma innan behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cabazitaxel kan påverka körförmågan och användning av maskiner eftersom det kan orsaka trötthet och yrsel. Patienter ska rådask till att inte framföra fordon eller använda maskiner om de känner av dessa biverkningar under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten vid användning av JEVTANA tillsammans med prednison eller prednisolon har utvärderats hos 371 patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som behandlats med 25 mg/m² cabazitaxel en gång var tredje vecka i en randomiserad, öppen, kontrollerad fas III-studie. Patienterna fick i medeltal 6 cykler med cabazitaxel.

De vanligast förekommande ($\geq 10\%$) biverkningarna vad gäller alla grader var anemi (97,3%), leukopeni (95,7%), neutropeni (93,5%), trombocytopeni (47,4%) och diarré (46,6%). De vanligast förekommande ($\geq 5\%$) grad ≥ 3 biverkningarna i cabazitaxel-gruppen var neutropeni (81,7%), leukopeni (68,2%), anemi (10,5%), febril neutropeni (7,5%) och diarré (6,2%).

68 patienter som fick cabazitaxel avslutade sin behandling på grund av biverkningar (18,3%). Den vanligaste biverkningen som ledde till att man slutade med cabazitaxel var neutropeni.

Lista med biverkningar i tabellformat

Biverkningar är listade i tabell 2 enligt MedDRA-terminologin (organklass och frekvens). Inom varje frekvensgrupp är biverkningar presenterade i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Allvarlighetsgraden hos biverkningarna är graderade enligt CTCAE 4.0 (grad $\geq 3 = G \geq 3$).

Frekvenserna baseras på alla grader och är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Rapporterade biverkningar och hematologiska avvikelser med cabazitaxel i kombination med prednison eller prednisolon i TROPIC-studien (n=371).

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)		Grade ≥ 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	
Infektioner och infestationer	Septisk chock		4 (1,1)	4 (1,1)
	Sepsis		4 (1,1)	4 (1,1)
	Cellulit		6 (1,6)	2 (0,5)
	Urinvägsinfektion		27 (7,3)	4 (1,1)
	Influensa		11 (3)	0
	Cystit		10 (2,7)	1 (0,3)
	Övre luftvägsinfektion		10 (2,7)	0
	Herpes zoster		5 (1,3)	0
	Candidainfektion		4 (1,1)	0
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni ^{a*}	347 (93,5)		303 (81,7)
	Anemi ^a	361 (97,3)		39 (10,5)
	Leukopeni ^a	355 (95,7)		253 (68,2)
	Thrombocytopeni ^a	176 (47,4)		15 (4)
	Febril neutropeni		28 (7,5)	28 (7,5)
Immunsystemet	Överkänslighet		5 (1,3)	0
Metabolism och nutrition	Anorexi	59 (15,9)		3 (0,8)
	Dehydrering		18 (4,9)	8 (2,2)
	Hyperglykemi		4 (1,1)	3 (0,8)
	Hypokalemi		4 (1,1)	2 (0,5)
Psykiska störningar	Ängest		11 (3)	0
	Konfusion		5 (1,3)	0
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	41 (11,1)		0
	Perifer neuropati		30 (8,1)	2 (0,5)
	Perifer sensorisk neuropati		20 (5,4)	1 (0,3)
	Yrsel		30 (8,1)	0
	Huvudvärk		28 (7,5)	0
	Parestesi		17 (4,6)	0
	Letargi		5 (1,3)	1 (0,3)
Hypoestesi		5 (1,3)	0	

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)		Grade \geq 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	
	Ischias		4 (1,1)	1 (0,3)
Ögon	Konjunktivit		5 (1,3)	0
	Ökat tårflöde		5 (1,3)	0
Öron och balansorgan	Tinnitus		5 (1,3)	0
	Vertigo		5 (1,3)	0
Hjärtat *	Förmaksflimmer		4 (1,1)	2 (0,5)
	Takykardi		6 (1,6)	0
Blodkärl	Hypotension		20 (5,4)	2 (0,5)
	Djup ventrombos		8 (2,2)	7 (1,9)
	Hypertension		6 (1,6)	1 (0,3)
	Ortostatisk hypotension		5 (1,3)	1 (0,3)
	Rodnad		5 (1,3)	0
	Vallningar		4 (1,1)	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnöd	44 (11,9)		5 (1,3)
	Hosta	40 (10,8)		0
	Smärta i munhåla och svalg		13 (3,5)	0
	Pneumoni		9 (2,4)	6 (1,6)
Magtarmkanalen	Diarré	173 (46,6)		23 (6,2)
	Illamående	127 (34,2)		7 (1,9)
	Kräkning	84 (22,6)		7 (1,9)
	Förstoppning	76 (20,5)		4 (1,1)
	Magsmärta	43 (11,6)		7 (1,9)
	Dyspepsi		25 (6,7)	0
	Övre magsmärtor		20 (5,4)	0
	Hemorroider		14 (3,8)	0
	Gastroesofagal refluxsjukdom		12 (3,2)	0
	Rektalblödning		8 (2,2)	2 (0,5)
	Muntorrhet		8 (2,2)	1 (0,3)
	Bukspänning		5 (1,3)	1 (0,3)
Hud och subkutan vävnad	Alopecia	37 (10)		0
	Torr hud		9 (2,4)	0
	Erytem		5 (1,3)	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta	60 (16,2)		14 (3,8)
	Ledvärk	39 (10,5)		4 (1,1)
	Smärta i extremiteterna		30 (8,1)	6 (1,6)
	Muskelspasmer		27 (7,3)	0
	Myalgi		14 (3,8)	1 (0,3)
	Muskuloskeletala bröstmärta		11 (3)	1 (0,3)
	Flanksmärta		7 (1,9)	3 (0,8)
Njurar och urinvägar	Akut njursvikt		8 (2,2)	6 (1,6)
	Njursvikt		7 (1,9)	6 (1,6)
	Dysuri		25 (6,7)	0
	Renal kolik		5 (1,3)	1 (0,3)
	Hematuri	62 (16,7)		7 (1,9)
	Pollakiuri		13 (3,5)	1 (0,3)
	Hydronefros		9 (2,4)	3 (0,8)

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)		Grade \geq 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	
	Urinretention		9 (2,4)	3 (0,8)
	Urininkontinens		9 (2,4)	0
	Ureteral obstruktion		7 (1,9)	5 (1,3)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bäckensmärta		7 (1,9)	1 (0,3)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet	136 (36,7)		18 (4,9)
	Asteni	76 (20,5)		17 (4,6)
	Feber	45 (12,1)		4 (1,1)
	Perifert ödem		34 (9,2)	2 (0,5)
	Slemhinne- inflammation		22 (5,9)	1 (0,3)
	Smärta		20 (5,4)	4 (1,1)
	Bröstsmärta		9 (2,4)	2 (0,5)
	Ödem		7 (1,9)	1 (0,3)
	Frossa		6 (1,6)	0
	Sjukdomskänsla		5 (1,3)	0
Undersökningar	Viktminskning		32 (8,6)	0
	Ökade nivåer aspartatamino- transferas		4 (1,1)	0
	Transaminas- stegring		4 (1,1)	0

^a baserat på laboratorievärden

* se avsnitt nedan för mer information

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni och associerade kliniska händelser

Incidensen av grad \geq 3 neutropeni baserad på laboratoriedata var 81,7%. Incidensen av grad \geq 3 klinisk neutropeni och febril neutropeni var 21,3% respektive 7,5%.

Neutropeni var den vanligast förekommande biverkningen som ledde till att man slutade använda läkemedlet (2,4%).

Neutropena komplikationer inkluderade neutropena infektioner (0,5%), neutropen sepsis (0,8%) och septisk chock (1,1%), vilket i några fall resulterade i dödsfall.

Användningen av G-CSF har visat sig minska incidensen och allvarlighetsgraden av neutropeni (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hjärtpåverkan och arytmier

Vid cabazitaxelbehandling var alla grader av hjärtpåverkan mer vanliga, 6 patienter (1,6%) hade grad \geq 3 hjärtarytmier. Incidensen för takykardi vid cabazitaxelbehandling var 1,6% men ingen var grad \geq 3. Incidensen för förmaksflimmer var 1,1% i cabazitaxelgruppen. Händelser med hjärtsvikt var mer vanligt med cabazitaxel, detta rapporterades för 2 patienter (0,5%). En patient i cabazitaxelgruppen avled på grund av hjärtsvikt. Fatalt kammarflimmer rapporterades hos 1 patient (0,3%), och hjärtstillestånd hos 2 patienter (0,5%). Ingen av dessa händelser ansågs vara relaterad till cabazitaxel enligt prövaren.

Hematuri

Hematuri (alla grader) observerades hos 20,8% vid dosen 25 mg/m² i studien EFC11785 (se avsnitt 5.1). Förväxlingsfaktorer (confounding causes) såsom sjukdomsprogression, instrumentering, infektion eller behandling med antikoagulantia/NSAID/acetylsalicylsyra identifierades i nästan två tredjedelar av fallen.

Andra laboratorieavvikelser

Incidensen av grad ≥ 3 anemi samt ökade nivåer ASAT, ALAT och bilirubin baserat på laboratorieavvikelser var 10,5%, 0,7%, 0,9% respektive 0,6% vardera.

Gastrointestinal påverkan

Kolit, enterokolit, gastrit, neutropen enterokolit har observerats. Gastrointestinal blödning och perforation, tarmvred och intestinal obstruktion har också rapporterats (se avsnitt 4.4).

Andningspåverkan

Fall av interstitiell pneumoni/pneumonit och interstitiell lungsjukdom, ibland fatal, har rapporterats med okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) (se avsnitt 4.4).

Påverkan på njurar och urinvägar

Strålningsinducerad cystit ("radiation recall fenomen") inklusive hemorragisk cystit, rapporterades som mindre vanliga biverkningar.

Pediatrisk population

(Se avsnitt 4.2)

Speciella patientgrupper

Äldre

Bland de 371 patienter som behandlades med cabazitaxel i prostatacancerstudien var 240 patienter 65 år eller äldre inklusive 70 patienter som var äldre än 75 år.

Följande biverkningar rapporterades med en frekvens $\geq 5\%$ högre hos patienter 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter: trötthet (40,4% jämfört med 29,8 %), klinisk neutropeni (24,2% jämfört med 17,6%), asteni (23,8% jämfört med 14,5%), feber (14,6% jämfört med 7,6%), yrsel (10,0% jämfört med 4,6%), urinvägsinfektion (9,6% jämfört med 3,1%) och uttorkning (6,7% jämfört med 1,5%).

Incidensen av följande grad ≥ 3 biverkningar var högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter; neutropeni baserat på laboratorieavvikelser (86,3% jämfört med 73,3%), klinisk neutropeni (23,8% jämfört med 16,8%) och febril neutropeni (8,3% jämfört med 6,1%) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Av de 595 patienter som behandlats med cabazitaxel 25 mg/m² i prostatacancerstudien EFC11785, var 420 patienter 65 år eller äldre. De biverkningarna som rapporterades med en frekvens som åtminstone var 5% högre hos patienter i åldern 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter var diarré (42,9% jämfört med 32,6%), trötthet (30,2% jämfört med 19,4%), asteni (22,4% jämfört med 13,1%), förstoppning (20,2% jämfört med 12,6%), klinisk neutropeni (12,9% jämfört med 6,3%), febril neutropeni (11,2% jämfört med 4,6%) och dyspné (9,5% jämfört med 3,4%).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot till cabazitaxel. Förväntade komplikationer vid överdos torde vara försämring av biverkningarna som benmärgssuppression och gastrointestinal påverkan. I fall av överdos ska patienten behandlas på en specialiserad enhet och övervakas noggrant. Patienterna bör erhålla terapeutiskt G-CSF så snart som möjligt efter att överdoseringen upptäckts. Övriga adekvata symtomatiska åtgärder bör initieras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska ämnen, Taxaner ATC-kod: L01CD04

Verkningsmekanism

Cabazitaxel är ett antineoplastiskt ämne som verkar genom att lösa upp det mikrotubulära nätverket i cellerna. Cabazitaxel binder sig till tubulin och gynnar hopsättande av tubulin i mikrotubuli medan det samtidigt hämmar dess demontering. Detta leder till stabilisering av mikrotubuli vilket resulterar i en hämning av cellfunktioner i mitos- och interfase.

Farmakodynamisk effekt

Cabazitaxel har demonstrerat ett brett spektrum av antitumorala effekter mot avancerade humana tumörer transplanterade till möss. Cabazitaxel är aktivt hos docetaxelkänsliga tumörer. Dessutom har cabazitaxel visat aktivitet i tumörmodeller som är okänsliga för kemoterapi, inklusive docetaxel.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten med JEV TANA i kombination med prednison eller prednisolon har utvärderats i en randomiserad öppen, internationell multicenter fas III-studie (EFC6193) hos patienter med kastrationsresistent metastatisk prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxel.

Total överlevnad (overall survival, OS), var den primära endpointen för effekt i studien. Sekundära endpoints inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) [definierad som tid från randomisering till tumörprogression, progression av Prostata Specifikt Antigen (PSA) och tilltagande smärta eller död oavsett anledning, beroende på vad som inträffar först], tumörsvarsfrekvens (tumour response rate) baserat på "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" (RECIST), PSA-progression (definierad som $\geq 25\%$ ökning eller $>50\%$ av vardera PSA non-responders eller responders), PSA-svar (minskning av PSA-nivåer i serum med åtminstone 50%), smärtprogression [utredd genom användandet av PPI-skalan (Present Pain Intensity), från McGill-Melzack frågeformulär och Analgesic Score (AS)] och smärtsvar (definierat som en 2 poängs större reduktion från median baslinjen i PPI-skalan med ingen samtidig ökning i AS eller reduktion på $\geq 50\%$ av användning av analgetika från baselinemedelvärde men ingen samtidig ökning av smärtan).

Totalt 755 patienter randomiserades till att få antingen JEV TANA 25 mg/m² intravenöst var tredje vecka i maximalt 10 cykler tillsammans med peroralt prednison eller prednisolon 10 mg dagligen (n=378) eller att erhålla mitoxantron 12 mg/m² intravenöst var tredje vecka under maximalt 10 cykler tillsammans med peroralt prednison eller prednisolon 10 mg dagligen (n=377).

Denna studie inkluderade patienter över 18 år med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer antingen mätbar via RECIST-kriterierna eller icke mätbar sjukdom med ökande PSA nivåer eller framträdande av nya lesioner och med utförandestatus 0 till 2 enligt "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) Patienterna skulle ha neutrofiler $>1500/\text{mm}^3$, blodplättar $>100\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobin $>10\text{g/dl}$, kreatinin $<1,5 \times \text{ULN}$, totalbilirubin $<1 \times \text{ULN}$ samt ASAT och ALAT $<1,5 \times \text{ULN}$.

Patienter med en anamnes på hjärtsvikt eller hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna eller patienter med okontrollerad hjärtarytmi, angina pectoris och/eller hypertension, var inte inkluderade i studien.

Demografi, inklusive ålder, ras och ECOG utförandestatus (0 till 2) var balanserad mellan behandlingsarmarna. I JEVTANA-gruppen var medelvärdet för ålder 68 år (46-92) och rasfördelningen var 83,9% kaukasier, 6,9% asiater/orientaler, 5,3% svarta och 4% övriga.

Medianantalet cykler var 6 i JEVTANA-gruppen och 4 i mitoxantron-gruppen. Antalet patienter som fullföljde studiebehandlingen (10 cykler) var 29,4% JEVTANA-gruppen jämfört med 13,5% i jämförelsegruppen.

Total överlevnad var signifikant längre med JEVTANA jämfört med mitoxantron (15,1 månader jämfört med 12,7) med en 30%-ig reduktion i risk för död jämfört med mitoxantron (se tabell 3 och figur 1).

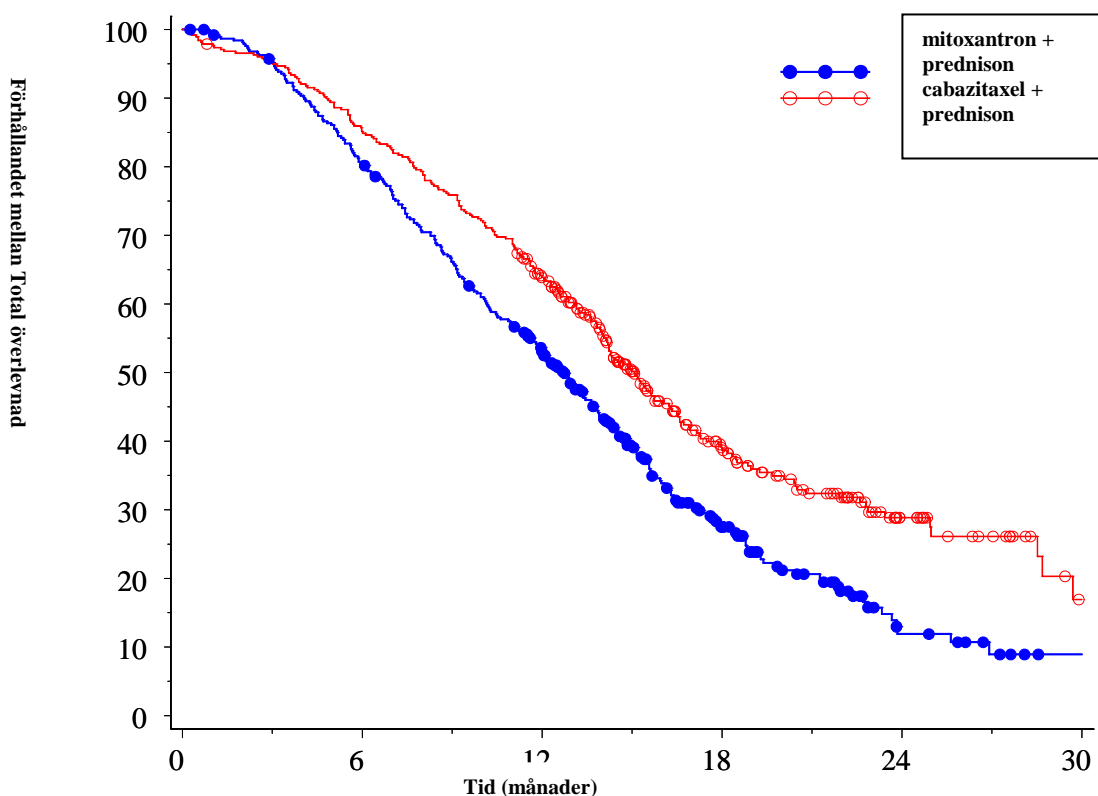
En subgrupp med 59 patienter fick en kumulativ dos av docetaxel på <225 mg/m² innan (29 patienter i JEVTANA-armen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Tabell 3. Effekt av JEVTANA i studie EFC6193 vid behandling av patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer.

	JEVTANA + prednison n=378	mitoxantron + prednison n=377
Total överlevnad		
Antal patienter med dödsfall (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Median överlevnad (månader) (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-värde	<0,0001	

¹HR uppskattat genom användandet av Cox modell; ett hazard ratio på mindre än 1 ger fördel till JEVTANA

Bild 1: Kaplan Meier kurvor över total överlevnad (EFC6193)



Antalet i riskzonen
mitoxantron + prednison
cabazitaxel + prednison

Tid (månader)	0	6	12	18	24	30
mitoxantron + prednison	377	300	188	67	11	1
cabazitaxel + prednison	378	321	231	90	28	4

Det fanns en förbättring i PFS i JEVTANA-armen jämfört med mitoxantron-armen, 2,8 (2,4-3,0) månader jämfört med 1,4 (1,4-1,7), HR (95% CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Det fanns en signifikant högre tumörsvarsfrekvens; 14,4% (95% CI: 9,6-19,3) hos patienter i JEVTANA-armen jämfört med 4,4% (95% CI: 1,6-7,2) för patienterna i mitoxantron-armen, $p = 0,0005$.

Sekundära endpoints med avseende på PSA var positiva i JEVTANA-armen. Det fanns en mediantid till progression för PSA på 6,4 månader (95% CI: 5,1-7,3) för patienter i JEVTANA-armen jämfört med 3,1 månader (95% CI: 2,2-4,4) i mitoxantron-armen, HR 0,75 månader (95% CI: 0,63-0,90), $p = 0,0010$. PSA-svar sågs hos 39,2% av patienterna i JEVTANA-armen (95% CI: 33,9-44,5) jämfört med 17,8% av patienterna som fick mitoxantron (95% CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Det fanns ingen statistisk skillnad mellan behandlingsarmarna vad gäller smärtprogression och smärtsvar.

I en likvärdig (non-inferiority) multicenter, multinationell, randomiserad öppen fas III studie (EFC11785), behandlades 1200 patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. De randomiserades till att få antingen cabazitaxel 25 mg/m² (n=602) eller 20 mg/m² (n=598). Total överlevnad (OS) var den primära effekt endpointen.

Studien uppnådde sitt primära mål att visa på likvärdighet (non-inferiority) med cabazitaxel 20 mg/m² i jämförelse med 25 mg/m² (se tabell 4). En statistiskt signifikant högre procentandel ($p < 0,001$) av patienterna visade ett PSA-svar i gruppen med 25 mg/m² (42,9%) jämfört med gruppen 20 mg/m² (29,5%). En statistiskt signifikant högre risk för PSA progression hos patienter med dosen 20 mg/m² jämfört med 25 mg/m² observerades (HR 1,195; 95% CI: 1,025-1,393). Det var ingen statistisk skillnad avseende de andra sekundära endpoints (progressionsfri överlevnad (PFS), tumör och smärtespons, tumör och smärt progression och fyra underkategorier av FACT-P).

Tabell 1 - Total överlevnad i studie EFC11785, cabazitaxel 25 mg/m² armen jämfört med cabazitaxel 20 mg/m² armen (Intent-to-treat analys) – Effekt är primärt effektmått

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Total överlevnad		
Antal dödsfall, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Median överlevnad (95% CI) (månader)	13,4 (12,19 till 14,88)	14.5 (13,47 till 15,28)
Hazard Ratio ^a		
versus CBZ25+PRED	1,024	-
1-sidig 98,89% UCI	1,184	-
1-sidig 95% LCI	0,922	-

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m², CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m², PRED=Prednison/Prednisolon
CI=konfidensintervall, LCI=nedre gräns i konfidensintervallet, UCI= övre gräns i konfidensintervallet

^a Hazard ratio uppskattat genom användandet av "Cox Proportional Hazards regression modell". Ett hazard ratio < 1 indikerar en lägre risk med Cabazitaxel 20 mg/m² jämfört med 25 mg/m².

Säkerhetsprofilen för cabazitaxel med dosen 25 mg/m² observerades i studie EFC11785 var kvalitativt och kvantitativt liknande den som sågs i studie EFC6193. Studie EFC11785 visade en bättre säkerhetsprofil för cabazitaxel med dosen 20 mg/m².

Tabell 5 – Summering av säkerhetsdata för cabazitaxel 25 mg/m² armen jämfört med cabazitaxel 20 mg/m² armen i studie EFC11785

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Median antal cykler/ median behandlingstid	6/ 18 veckor	7/ 21 veckor
Antal patienter med dosreduktion n (%)	Från 20 till 15 mg/m ² : 58 (10,0%) Från 15 till 12 mg/m ² : 9 (1,6%)	Från 25 till 20 mg/m ² : 128 (21,5%) Från 20 till 15 mg/m ² : 19 (3,2%) Från 15 till 12 mg/m ² : 1 (0,2%)
Alla grader av biverkningar^a (%)		
Diarré	30,7	39,8
Illamående	24,5	32,1
Fatigue	24,7	27,1
Hematuri	14,1	20,8
Asteni	15,3	19,7
Minskad aptit	13,1	18,5
Kräkningar	14,5	18,2
Förstoppning	17,6	18,0
Ryggsmärta	11,0	13,9
Klinisk neutropeni	3,1	10,9
Urinvägsinfektion	6,9	10,8
Perifer sensorisk neuropati	6,6	10,6
Dysgeusi	7,1	10,6

Grad ≥ 3 biverkningar^b (%)

Klinisk neutropeni	2,4	9,6
Febril neutropeni	2,1	9,2

Haematologiska avvikelser^c (%)

Grad ≥ 3 neutropeni	41,8	73,3
Grad ≥ 3 anaemi	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 All grader biverkningar med en incidens högre än 10%

b Grad ≥ 3 biverkningar med en incidens högre än 5%

c Baserat på laboratorievärden

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för JEV TANA för alla grupper av den pediatrika populationen för indikationen prostatacancer (se avsnitt 4.2 för information angående pediatrik användning).

JEV TANA utvärderades i en öppen multicenter fas 1/2 studie med totalt 39 pediatrika patienter (i åldrarna 4 till 18 år i fas 1 delen och mellan 3 till 16 år i fas 2 delen av studien). I fas 2 visade inte cabazitaxel någon effekt som monoterapi i dosen 30 mg/m² hos den pediatrika populationen med återkommande eller refraktärt diffusa infiltrerade pontinegliom” (DIPG) och höggradigt gliom (HGG).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

En populationskinetisk analys utfördes hos 170 patienter inkluderande patienter med avancerade solida tumörer (n=69), metastatisk bröstcancer (n=34) och metastatisk prostatacancer (n=67). Dessa patienter erhöll cabazitaxel i doser mellan 10 och 30 mg/m² veckovis eller var tredje vecka.

Absorption

Efter 1 timmes intravenös infusion med 25 mg/m² cabazitaxel hos patienter med metastatisk prostatacancer (n=67), var C_{max} 226 ng/ml (variationskoefficient (CV): 107%) och nåddes i slutet av 1-timmens infusionen (T_{max}). Medelvärde för AUC var 991 ng.h/ml (CV: 34%).

Ingen större avvikelse i dosproportionaliteten observerades från 10 till 30 mg/m² hos patienter med avancerade solida tumörer (n=126).

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) var 4870 l (2640 l/m² för en patient med en median kroppsyta på 1,84 m²) vid steady state.

In vitro är bindningen av cabazitaxel till humana serumproteiner 89-92% och var inte mättnadsbar upp till 50,000 ng/ml, vilket täcker den maximala koncentrationen man sett i kliniska studier. Cabazitaxel binds främst till humant serumalbumin (82%) och lipoproteiner (87,9% för HDL, 69,8% för LDL och 55,8% för VLDL). Blod-till-plasma koncentrationsförhållandet i humant blod *in vitro* sträckte sig från 0,90 till 0,99 vilket indikerar att cabazitaxel var likvärdigt distribuerat mellan blod och plasma.

Biotransformation

Cabazitaxel metaboliseras framför allt i levern (>95%), främst via CYP3A isoenzymer (80%-90%).

Cabazitaxel är det ämne som främst cirkulerar i humanplasma. Sju metaboliter har detekterats i

plasma (varav 3 aktiva metaboliter som härrör från O-demetylering), varav den främsta svarar för 5% av exponeringen. Omkring 20 metaboliter av cabazitaxel utsöndras genom urin och avföring.

Grundat på *in vitro studier* är den potentiella risken för inhibering genom cabazitaxel, vid kliniskt relevanta koncentrationer, möjlig hos läkemedel som främst är substrat för CYP3A. En klinisk studie har dock visat att cabazitaxel (25 mg/m² administrerat som en 1-timmes infusion) inte påverkade plasmanivåerna av midazolam, ett testsubstrat för CYP3A. Vid terapeutiska doser förväntas inte att samtidig administrering med CYP3A-substrat och cabazitaxel har någon klinisk påverkan.

Det ingen potentiell risk för inhibering av läkemedel som är substrat för andra CYP enzymer (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 och 2D6) och ingen möjlig risk för att cabazitaxel inducerar läkemedel som är substrat av CYP1A, CYP2C9 och CYP3A. Cabazitaxel hindrade inte den huvudsakliga biotransformationsvägen av warfarin till 7-hydroxiwarfarin *in vitro*, vilken medieras via CYP2C9. Ingen farmakokinetisk interaktion mellan cabazitaxel och warfarin förväntas *in vivo*. *In vitro* hämmade cabazitaxel inte Multidrog-Resistent Proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller Organiska Katjon transportörer (OCT1). Cabazitaxel hämmade transporten av P-glykoproteiner (PgP) (digoxin, vinblastin), Bröstcancer-Resistent Proteiner (BCRP) (metotrexate) och Organiska Anjon Transport Polypeptider (OATP1B3) (CCK8) vid koncentrationer på minst 15 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Den inhiberade transporten av OATP1B1 (östradiol-17β-glukuronid) vid koncentrationer endast 5 gånger mer än vad man sett i kliniska försök. Risken för interaktion med substrat med MRP, OCT1, PgP, BCRP och OATP1B3 är därför osannolik *in vivo* med dosen 25 mg/m². Risken för interaktion med OATP1B1 transportörer är möjlig, särskilt under infusionstiden (1 timme) och upp till 20 minuter efter infusionen (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Efter 1 timmes intravenös infusion med ¹⁴C-märkt cabazitaxel vid dosen 25 mg/m² hos patienter var ungefär 80% av den administrerade dosen eliminerad inom 2 veckor. Cabazitaxel utsöndras främst i avföringen som flertalet metaboliter (76% av dosen); medan renal utsöndring av cabazitaxel och metaboliter står för mindre än 4% av dosen (2,3% som oförändrad medicinsk produkt i urinen).

Cabazitaxel har hög plasmaclearance på 48,5 l/h (26,4 l/h/m² hos en patient med en median kroppsytta på 1,84 m²) och en lång terminal halveringstid på 95 timmar.

Speciella patientgrupper

Äldre patienter

I populationsfarmakokinetiska analyser hos 70 patienter 65 år eller äldre (57 st från 65 till 75 och 13 patienter över 75) observerades ingen ålderseffekt på cabazitaxels farmakokinetik.

Barn

Säkerhet och effekt har inte utvärderats hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

Leverfunktionsnedsättning

Cabazitaxel elimineras främst genom levermetabolism.

I en studie på 43 cancerpatienter med nedsatt leverfunktion sågs ingen påverkan av lätt (totalt bilirubin >1 till ≤1,5 gånger det övre normalvärdet ULN eller ASAT >1,5 gånger ULN) eller måttligt (totalt bilirubin >1,5 till ≤3,0 gånger det övre normalvärdet ULN) nedsatt leverfunktion vad gäller cabazitaxels farmakokinetik. Den högsta tolererade dosen (MTD) var 20 respektive 15 mg/m².

Hos 3 patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >3 ULN), observerades en minskning av clearance på 39 % jämfört med patienter med en lätt nedsatt leverfunktion, vilket tyder på en påverkan på cabazitaxels farmakokinetik på grund av nedsatt leverfunktion. Den högsta tolererade dosen (MTD) hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte fastställts.

Cabazitaxeldosen ska, grundat på säkerhetsdata och tolererbarhet, reduceras hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion, (se avsnitt 4.2 och 4.4). JEVTANA är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Njurfunktionsnedsättning

Cabazitaxel elimineras minimalt via njurarna (2,3% av dosen). En populations-farmakokinetisk analys hos 170 patienter, som inkluderade 14 patienter med måttlig renal funktionsnedsättning (kreatininclearance mellan 30 till 50 ml/min) och 59 patienter med mild njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mellan 50 till 80 ml/min) visade att mild till måttlig njurfunktionsnedsättning inte hade någon betydelsefull påverkan på cabazitaxels farmakokinetik.

Detta bekräftades av en dedikerad jämförande farmakokinetisk studie på patienter med solid cancer med normal njurfunktion (8 patienter), måttlig (8 patienter) och allvarlig njurfunktionsnedsättning (9 patienter) som fått flera cykler med cabazitaxel som enskild intravenös infusion upp till 25 mg/m²

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte noterats i kliniska studier men sågs hos hundar efter singeldoser, administrering av dos var 5:e dag samt veckovis administrering på lägre nivåer än vid klinisk användning och med möjlig relevans till klinisk användning var arteriolär/periarteriolär nekros i levern, gallvägshyperplasi och/eller hepatocellulär nekros (se avsnitt 4.2).

Biverkningar som inte noterats i kliniska studier men sågs hos råttor under toxicitetsstudier vid exponering med upprepade doser vid högre nivåer än den kliniska exponeringen och med möjlig relevans till klinisk användning var ögonpåverkan karakteriserad av subkapsulär linsfibersvullnad/degeneration. Dessa effekter var partiellt reversibla efter 8 veckor.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med cabazitaxel.

Cabazitaxel inducerar inte mutationer i Ames test (bacterial reverse mutation). I ett *in vitro* test i humana lymfocyter (ingen inducering av strukturella kromosomala aberrationer men ökat antal polyploida celler) sågs ingen klastogen aktivitet och cabazitaxel inducerade en ökning av mikronuklein i ett *in vivo* test hos råttor. Dessa genotoxiska fynd grundar sig på den farmakologiska aktiviteten av ämnet (inhibering av tubulindepolymerisation) och har observerats hos läkemedel som uppvisar samma farmakologiska aktivitet.

Cabazitaxel påverkade inte parningsförmågan eller fertiliteten hos behandlade hanråttor. I toxicitetsstudier med upprepad dosering observerades degenerering av sädesblåsor och atrofi av tubuli seminiferi i testiklarna hos råttor och hos hundar observerades testikulär degenerering (minimal epitelial cellnekros i bitestikeln). Exponeringen hos djur var lika eller lägre än hos människa som fick kliniskt signifikanta doser av cabazitaxel.

Cabazitaxel inducerade embryofetal toxicitet hos honråttor som behandlats intravenöst en gång dagligen från graviditetsdag 6 till 17. Detta var förenat med maternell toxicitet och bestod av fosterdöd, och minskad fostervikt förknippad med en fördröjning av skelettossifikationen. Exponeringen hos djur var lägre än den som ses hos människa vid kliniskt relevanta doser av cabazitaxel. Cabazitaxel passerade placentabarriären hos råttor.

Hos råttor utsöndras upp till 1,5% av den administrerade dosen cabazitaxel med dess metaboliter över 24 timmar, via modersmjölk.

Miljöriskbedömning

Resultat av riskbedömningsstudier med avseende på miljön indikerar att JEVANA inte orsakar någon signifikant risk på vattenmiljön (se avsnitt 6.6 angående avfall av oanvänd produkt).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrat

Polysorbat 80

Citronsyra

Spädningsvätska

Etanol 96%

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6. Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset med polyuretan för beredning och administration av infusionslösningen.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

3 år

Efter öppnandet

Injektionsflaskorna med koncentrat och spädningsvätska ska användas omedelbart. Om det inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Efter den första spädnings av koncentrat med spädningsvätskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 1 timme vid omgivande temperatur (15-30° C).

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska blandningen användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringsförhållanden och förvaringstid användarens ansvar och bör inte överstiga 24 timmar vid 2-8° C såvida inte spädnings utförts under kontrollerade och validerade aseptiska former.

Efter final spädnings i infusionspåsen/-flaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet av infusionslösningen har visats under 8 timmar vid omgivande temperatur (inkluderat 1 timmes infusionstid) och i 48 timmar under kylbetingelser (inkluderat 1 timmes infusionstid).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionen användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringsförhållanden och förvaringstid användarens ansvar och bör inte överstiga 24 timmar vid 2-8° C såvida inte spädnings utförts under kontrollerade och validerade aseptiska former.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i skydd mot kyla.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädnings finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller en injektionsflaska med koncentrat och injektionsflaska med spädningsvätska:

- Koncentrat: 1,5 ml koncentrat i en 15 ml genomskinlig injektionsflaska av glas (typ 1) med en grå förslutning av klorbutylgummi förseglad med en aluminiumförslutning täckt med en ljusgrön «flip-off»-kapsyl av plast. Varje injektionsflaska innehåller 60 mg cabazitaxel per 1,5 ml nominell volym (fyllnadsvolym: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml). Denna fyllnadsvolym har fastställts under utvecklingen av JEV TANA för att kompensera för vätskeförlusten under hanteringen av första spädnings. Denna överfyllnad försäkrar att det efter spädnings med **hela**

innehållet av den medföljande spädningsvätskan till JEV TANA, finns en minsta extraherbar volym på 6 ml innehållande JEV TANA 10 mg/ml vilket motsvarar märkningen på 60 mg per injektionsflaska

- Spädningsvätska: 4,5 ml spädningsvätska i en 15 ml genomskinlig injektionsflaska av glas (typ 1) med en grå förslutning av klorbutylgummi förseglad med en guldfärgad aluminiumförslutning täckt med en genomskinlig «flip-off»-kapsyl av plast. Varje injektionsflaska innehåller 4,5 ml nominell volym (fyllnadsvolym: 5,67 ml). Denna fyllnadsvolym har fastställts under utvecklingen och försäkrar att man, när man tillsatt **hela** mängden spädningsvätska till injektionsflaskan med JEV TANA 60 mg koncentrat har en koncentration med 10 mg/ml av JEV TANA.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

JEV TANA ska endast beredas och administreras av personal tränad på att hantera cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera läkemedlet. Som för alla antineoplastiska ämnen ska försiktighet iaktas vid hantering och beredning av JEV TANA lösningar. Man ska tänka på användningen av säkerhetsutrustning, skyddsåtgärder för personal (t ex handskar) och beredningsanvisningar. Om JEV TANA under något steg av hanteringen skulle komma i kontakt med huden, tvätta omedelbart och noggrant med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Späd alltid ut koncentratet till infusionslösning med **hela** mängden medföljande spädningsvätska innan det tillsätts till en infusionslösning.

Läs **HELA** detta avsnitt noga innan blandning och spädning. JEV TANA behöver **TVÅ** spädningar innan administrering. Följ beredningsanvisningarna bifogade nedan.

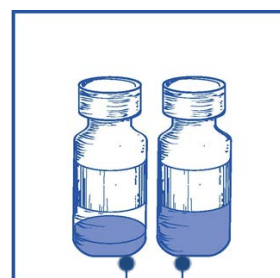
Observera: Både JEV TANA 60 mg/1,5 ml injektionsflaska med koncentrat (fyllnadsvolym: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) och injektionsflaskan med spädningsvätskan (fyllnadsvolym: 5,67 ml) innehåller en överfyllnad för att kompensera för vätskeförluster under beredning. Denna överfyllnad försäkrar att man efter spädning med **HELA** innehållet av den medföljande spädningsvätskan, erhåller en lösning som innehåller 10 mg/ml cabazitaxel.

Följande spädningsprocess i 2 steg måste utföras aseptiskt för att bereda infusionslösningen.

Steg 1: Den första spädningen av koncentrat till infusionsvätska, lösning med den medföljande spädningsvätskan.

Steg 1.1

Inspektera injektionsflaskan med koncentrat och den medföljande spädningsvätskan. Lösningen med koncentrat och spädningsvätskan ska vara klar.

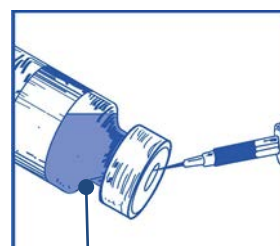


Injektionsflaska med koncentrat (60 mg - 1,5 ml)

Injektionsflaska med spädningsvätska

Steg 1.2

Använd en spruta med en nål fastsatt och dra



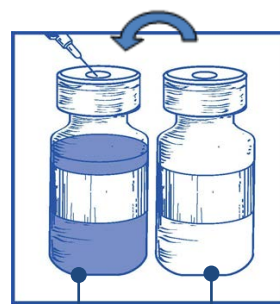
aseptiskt upp **hela** innehållet av den medföljande spädningsvätskan genom att delvis vända flaskan.

Steg 1.3

Injicera **hela** innehållet i motsvarande injektionsflaska med koncentrat.

För att begränsa skumbildning så mycket som möjligt när man injicerar spädningsvätskan, rikta nålen mot insidan av väggen och injicera långsamt.

När den är beredd innehåller den färdiga lösningen cabazitaxel 10 mg/ml.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml.

Injektionsflaska med spädningsvätska

Steg 1.4

Ta bort sprutan och nålen och blanda försiktigt manuellt genom att vända flaskan upprepade gånger till man får en klar och homogen lösning. Det tar cirka 45 sekunder.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml.

Steg 1.5

Låt lösningen stå i ungefär 5 minuter och kontrollera sedan att lösningen är klar och homogen. Det är normalt att skummet kvarstår efter denna tidsperiod.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml.

Detta resulterar i en lösning med koncentrat och spädningsvätska innehållande 10 mg/ml med cabazitaxel (med åtminstone 6 ml användbar volym). Den andra spädningen bör göras omedelbart (inom 1 timme) såsom beskrivs i steg 2.

Mer än en injektionsflaska med lösningen innehållande koncentrat och spädningsvätska kan behövas för att ge den förskrivna dosen.

Steg 2: Den andra (finala) spädningen till infusionsvätska, lösning

Steg 2.1

Dra aseptiskt upp den mängd som behövs av den blandade lösningen med koncentrat och spädningsvätska (10 mg/ml med cabazitaxel), med en graderad spruta med en nål fastsatt. Som ett exempel, en dos på 45 mg JEVTANA kräver 4,5 ml av blandningen med koncentrat och spädningsvätska som är beredd enligt Steg 1.

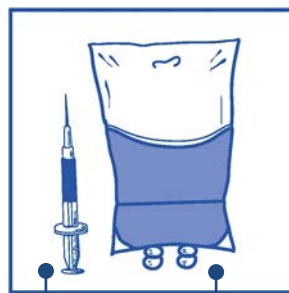
Eftersom skum kan finnas kvar på injektionsflaskans vägg efter beredningen enligt Steg 1 så är det att föredra att hålla sprutnålen i mitten när man drar upp innehållet.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

Steg 2.2

Injicera lösningen i en steril PVC-fri behållare med antingen 5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Koncentrationen av infusionslösningen ska vara mellan 0,10 mg/ml och 0,26 mg/ml

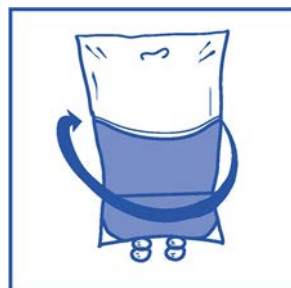


Erforderlig mängd med blandningen av konzentrat och spädningsvätska.

5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Steg 2.3

Tag bort sprutan och blanda innehållet i infusionspåsen eller flaskan manuellt genom en roterande rörelse.



Steg 2.4

Som med alla parenterala produkter ska den färdiga infusionslösningen inspekteras visuellt innan användning. Eftersom infusionslösningen är övermättad kan den kristalliseras över tiden. I dessa fall ska lösningen inte användas och ska kasseras.



Infusionslösningen bör användas omedelbart. Förvaringstiden kan under vissa förhållanden vara längre, se avsnitt 6.3.

Ett filter med 0,22 mikrometer nominell porstorlek (kan också refereras till 0,2 mikrometer) rekommenderas under administrering.

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset med polyuretan för beredning och administration av JEVTANA.

Jevtana får inte blandas med några andra läkemedel än de nämnda.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU1/11/676/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 mars 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
[http:// www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/).

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

JEVTANA 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning
cabazitaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml koncentrat innehåller 40 mg cabazitaxel
Varje injektionsflaska med 1,5 ml koncentrat innehåller 60 mg cabazitaxel.

Injektionsflaska med koncentrat (fyllnad 73,2 mg med cabazitaxel/1,83 ml) och injektionsflaskan med spädningsvätska (5,67 ml) innehåller en överfyllnad för att kompensera för vätskeförluster under beredning. Denna överfyllnad försäkrar att man efter den **första spädningen med HELA innehållet i flaskan med spädningsvätska** får en koncentration med cabazitaxel 10 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen

Injektionsflaska med koncentrat: polysorbat 80 och citronsyra.

Injektionsflaska med spädningsvätska: etanol 96%-ig och vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med 1,5 ml koncentrat och 1 injektionsflaska med 4,5 ml spädningsvätska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Injektionsflaskor för engångsbruk.

FÖRSIKTIGHET: Spädning i två steg krävs. Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning (infusion) EFTER slutlig spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Läs bipacksedeln för hållbarhet av utspädd lösning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i skydd mot kyla.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU1/11/676/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
MÄRKNING FÖR INJEKTIONSFLASKA för KONCENTRAT

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

JEVTANA 60 mg sterilt koncentrat
cabazitaxel

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Späd med HELA mängden medföljande spädningsvätska

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,5 ml
10 mg/ml efter första spädning

6. ÖVRIGT

Lösning för i.v. infusion, efter final spädning (se bipacksedeln). Innehåller överfyllnad.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
MÄRKNING FÖR INJEKTIONSFLASKA för SPÄDNINGSVÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

SPÄDNINGSVÄTSKA för JEVTANA

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Använd **HELA** innehållet för spädning (se bipacksedeln)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4,5 ml (etanol 96% och vatten för injektionsvätskor)

6. ÖVRIGT

Denna injektionsflaska är överfylld.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: information till användaren

JEVTANA 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning cabazitaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad JEVTANA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får JEVTANA
3. Hur du använder JEVTANA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur JEVTANA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad JEVTANA är och vad det används för

Ditt läkemedel heter JEVTANA. Den aktiva substansen är cabazitaxel. Det hör till en grupp läkemedel som kallas ”taxaner” som används vid cancerbehandling.

JEVTANA används vid behandling av prostatacancer som har fortskridit efter du har erhållit annan kemoterapi. Det verkar genom att hämma celltillväxten och celledningen.

Som en del av din behandling kommer du också att ta kortikosteroider (prednison eller prednisolon) via munnen varje dag. Be din läkare informera dig om denna medicin också.

2. Vad du behöver veta innan du får JEVTANA

Använd inte JEVTANA

- om du är allergisk (överkänslig) mot cabazitaxel, mot andra taxaner, polysorbat 80 eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om antalet vita blodceller är för lågt (neutrofiler lägre än eller lika med $1500/\text{mm}^3$),
- om du har en kraftigt nedsatt leverfunktion,
- om du nyligen har fått eller ska till att få vaccin mot gula febern.

Du ska inte använda JEVTANA om något av detta gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare innan behandling med JEVTANA.

Varningar och försiktighet

Innan varje behandling med JEVTANA kommer du att göra blodtester för att kontrollera att du har tillräckligt med blodceller och tillräcklig lever- och njurfunktion för att erhålla JEVTANA.

Informera omedelbart din läkare om:

- du har feber. Under behandlingen med JEVTANA är det troligt att dina vita blodceller reduceras. Din läkare kommer att övervaka ditt blodvärde och allmäntillstånd efter tecken på infektioner. Läkaren kan ge dig andra mediciner för att bibehålla dina blodvärden. Personer med låga

blodvärden kan utveckla livshotande infektioner. Det tidigaste tecknet på infektion kan vara feber, kontakta därför omedelbart läkare om du får feber.

- du har eller har haft några allergier. Allvarliga allergiska reaktioner kan inträffa under behandling med JEVTANA.
- du har allvarlig eller långvarig diarré, mår illa eller kräks. Vart och ett av dessa tillstånd kan orsaka allvarlig uttorkning. Din läkare kan behöva ge dig vård.
- du har en känsla av domningar, stickningar, brännande eller minskad känsel i dina händer och fötter.
- du har problem med blödningar från tarmen eller ändrad färg på din avföring eller magsmärta. Om blödningen eller smärtan är allvarlig, kommer din läkare att avsluta din behandling med JEVTANA. Detta för att JEVTANA kan öka risken för blödning eller att utveckla hål i tarmväggen.
- du har njurproblem.
- leverproblem inträffar under behandlingen.
- du erfar en signifikant ökning eller minskning i volymen av daglig urin.
- du har blod i urinen

Om något av detta inträffar för dig, informera omedelbart din läkare. Läkaren kanske minskar dosen av JEVTANA eller avslutar behandlingen.

Användning av andra läkemedel och JEVTANA

Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta för att vissa läkemedel kan påverka effekten av JEVTANA eller så kan JEVTANA påverka hur dessa läkemedel fungerar. Dessa mediciner är:

- ketokonazol, rifampicin (mot infektioner);
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin (mot kramper);
- Johannesört (*Hypericum perforatum*) (örtmedicin mot depression och andra tillstånd);
- statiner (såsom simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin eller pravastatin) (sänker halten av kolesterol i blodet);
- valsartan (mot högt blodtryck);
- repaglinid (vid diabetes).

Rådgör med din läkare innan du tar någon vaccination när du behandlas med JEVTANA.

Graviditet, amning och fertilitet

JEVTANA bör inte användas av gravida eller kvinnor i fertil ålder utan att använda preventivmedel.

JEVTANA bör inte användas under amning.

Använd kondom under samlag om din partner är eller kan bli gravid. JEVTANA kan finnas i sperman och kan påverka fostret. Du kommer att ges råd om att inte göra någon gravid under och upp till 6 månader efter behandlingen och att söka rådgivning om bevarande av sperma före behandling eftersom JEVTANA kan påverka den manliga fertiliteten

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig trött eller yr när du tar detta läkemedel. Om det händer, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner förrän du känner dig bättre.

JEVTANA innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 15 % v/v etanol (alkohol), vilket motsvarar 14 ml öl eller 6 ml vin. Detta läkemedel kan vara skadligt för de som lider av alkoholism.

Detta ska tas i beräkningen om du tillhör en högriskgrupp som patienter med leversjukdom eller epilepsi.

3. Hur du använder JEVANA

Användarinstruktioner

Läkemedel mot allergi kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska innan du får JEVANA för att minska risken för allergiska reaktioner.

- JEVANA kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska.
- JEVANA måste beredas (spädas) innan det ges. Praktisk information angående hantering och administrering av JEVANA för läkare, sjuksköterskor och farmaceuter följer med denna bipacksedel.
- JEVANA ges via dropp (infusion) i en av dina vener (intravenöst) i ungefär en timme på sjukhuset.
- Som en del av din behandling kommer du också att ta kortisonläkemedel (prednison eller prednisolon) via munnen varje dag.

Hur mycket och hur ofta

- Dosen bestäms av din kroppsyta. Din läkare kommer att beräkna din kroppsyta i kvadratmeter (m^2) och kommer sedan att bestämma vilken dos du ska ha.
- Du kommer vanligtvis att få en infusion var tredje vecka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer att diskutera dessa med dig och kommer att förklara möjliga risker och fördelar med din behandling.

Kontakta omedelbart en läkare om du märker någon av följande biverkningar:

- feber (hög temperatur). Detta är mycket vanligt (kan inträffa hos fler än 1 av 10 personer).
- kraftig förlust av kroppsvätskor (uttorkning). Detta är vanligt (kan inträffa hos upp till 1 av 10 personer). Detta kan inträffa om du har en allvarlig eller långvarig diarré eller feber eller om du varit illamående (haft kräkningar).

- allvarlig magsmärta eller ihållande magsmärta som inte försvinner. Detta kan inträffa om du har ett hål i magsäcken, matstrupen eller tarmen (gastrointestinal perforation). Detta kan leda till döden.

Om något av ovanstående gäller för dig kontakta omedelbart din läkare.

Övriga biverkningar omfattar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskning i antal röda blodkroppar (anemi) eller vita blodkroppar (vilka är viktiga för att bekämpa infektioner)
- minskning av antalet blodplättar (vilket kan ge ökad blödningsrisk)
- aptitlöshet (anorexi)
- smakförändring
- andfåddhet
- hosta
- orolig mage inklusive illamående, kräkningar, diarré eller förstoppning
- magsmärta
- tillfälligt håravfall (efter avslutad behandling bör normal hårväxt i de flesta fall återkomma)
- ryggsmärta
- ledvärk
- blod i urinen
- trötthet, svaghet eller brist på energi

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- urinvägsinfektion
- brist på vita blodkroppar associerat med feber och infektion
- domningskänsla eller stickningar, brännande eller minskad känsel i händer och fötter
- yrsel
- huvudvärk
- ökat eller minskat blodtryck
- obehagskänsla i magen, halsbränna eller rapningar
- magsmärta
- hemorrojder
- muskelspasmer
- smärtsam eller frekvent urinering
- urininkontinens
- njursjukdom eller problem
- sår i mun eller på läppar
- infektioner eller risk för infektioner
- högt blodsocker
- lågt blodkalium
- mental förvirring
- ångest
- domningskänsla eller smärta i händer och fötter
- öronringning
- balansproblem
- snabb eller oregelbunden hjärtrytm
- blodpropp i ben
- hudrodnad eller värmekänsla i huden
- smärta i mun eller hals
- ändtarmsblödning
- hudrodnad
- muskelbesvär, molande värk eller smärta

- svullnad av fötter eller ben
- frossa

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- inflammation i urinblåsan som kan uppstå när den utsatts för strålbehandling (cystit på grund av ”radiation recall fenomen”)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- interstitiell lungsjukdom (lunginflammation med hosta och andningssvårigheter).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur JEVTANA ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på inneretiketten på injektionsflaskorna efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla.

Information om förvaring och användningstid efter spädning av JEVTANA beskrivs i avsnittet ”PRAKTISK INFORMATION FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL FÖR FÖRBEREDELSE, ADMINISTRATION OCH HANTERING AV JEVTANA”.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

JEVTANA innehåller

Den aktiva substansen är cabazitaxel. En ml koncentrat innehåller 40 mg cabazitaxel. Varje injektionsflaska av koncentratet innehåller 60 mg cabazitaxel.

Övriga innehållsämnen är polysorbat 80 och citronsyra i koncentratet och etanol 96% och vatten för injektionsvätskor i spädningsvätskan (se avsnitt 2 ”JEVTANA innehåller alkohol”).

Observera: Både JEVTANA 60 mg/1,5 ml injektionsflaska med koncentrat (fyllnadsvolym: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) och injektionsflaskan med spädningsvätska (fyllnadsvolym: 5,67 ml) innehåller en överfyllnad för att kompensera för vätskeförluster under beredning. Denna överfyllnad försäkrar att man efter spädning med **HELA** innehållet av den medföljande spädningsvätskan, erhåller en lösning som innehåller 10 mg/ml cabazitaxel.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

JEVTANA är ett koncentrat och spädningsvätska till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar, gul till brungul oljig lösning.

Spädningsvätskan är en klar och genomskinlig lösning.

En förpackning med JEVTANA innehåller:

- En genomskinlig injektionsflaska av glas för engångsbruk med en grå förslutning av klorbutylgummi förseglad med en aluminiumförslutning täckt med en ljusgrön «flip-off»-kapsyl av plast, innehållande 1,5 ml (nominell volym) koncentrat.
- En genomskinlig injektionsflaska av glas för engångsbruk med en grå förslutning av klorbutylgummi förseglad med en guldfärgad aluminiumförslutning täckt med en genomskinlig «flip-off»-kapsyl av plast, innehållande 4,5 ml (nominell volym) spädningvätska.

Innehavare av godkännande för försäljning

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankrike

Tillverkare

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.,
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

SanofiS.p.A.

Tel: +39.800.536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva

SANOFI-AVENTIS LIETUVA

Tel: +370 5 2755224

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
[http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

PRAKTISK INFORMATION FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL FÖR FÖRBEREDELSE, ADMINISTRATION OCH HANTERING AV JEVTANA 60 mg KONCENTRAT OCH VÄTSKA TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING.

Denna information kompletterar avsnitt 3 och 5 för användaren.

Det är viktigt att du läser igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av infusionslösningen.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som används för spädning.

Hållbarhet och speciella förvaringsanvisningar

För förpackningen med JEVTANA 60 mg koncentrat och spädningsvätska

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i skydd mot kyla.

Efter öppnandet:

Koncentratet och spädningsvätskan måste användas omedelbart. Om de inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar. Ur en mikrobiologisk synvinkel måste 2-stegs spädningsprocessen ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden (se nedan "Försiktighetsåtgärder vid förberedelse och administrering").

Efter den första spädningen av JEVTANA 60 mg koncentrat med **hela** innehållet i injektionsflaskan med spädningsvätska, kemisk-fysikalisk stabilitet har visats under 1 timme i omgivande temperatur.

Efter slutlig spädning i infusionspåsen/flaskan

Kemisk-fysikalisk stabilitet för infusionslösningen har visats under 8 timmar i omgivande temperatur (15-30° C) inklusive 1 timmes infusionstid och under 48 timmars kylförvaring inklusive 1 timmes infusionstid.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska under normala förhållanden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8° C, såvida beredning inte gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Försiktighetsåtgärder vid förberedelse och administrering

Som för alla antineoplastiska ämnen ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av JEVTANA lösningar. Man ska tänka på användningen av säkerhetsutrustning, skyddsåtgärder för personalen (t.ex. handskar) och beredningsanvisningar.

Om JEVTANA under något steg av hanteringen skulle komma i kontakt med huden, tvätta omedelbart och noggrant med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

JEVTANA ska endast beredas och administreras av personal som är utbildad för att hantera cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera detta läkemedel.

Späd alltid ut koncentratet till infusionslösning med **hela** mängden medföljande spädningsvätska innan det tillsätts till en infusionslösning.

Beredning

Läs **HELA** detta avsnitt noga innan blandning och spädning. JEVTANA behöver **TVÅ** spädningar innan administrering. Följ beredningsanvisningarna bifogade nedan.

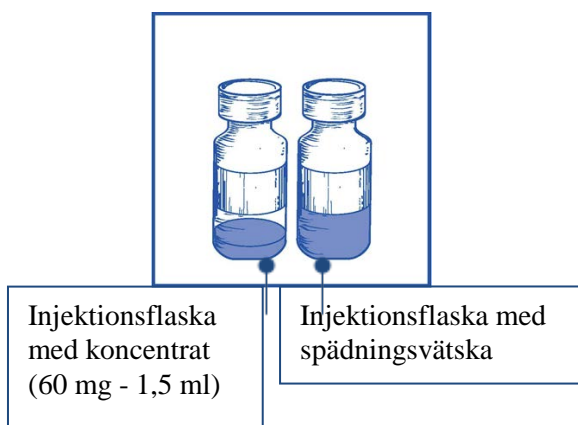
Observera: Både JEVTANA 60 mg/1,5 ml injektionsflaska med koncentrat (fyllnadsvolym 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml) och injektionsflaskan med spädningsvätska (fyllnadsvolym: 5,67 ml) innehåller en överfyllnad för att kompensera för vätskeförluster under beredning. Denna överfyllnad försäkrar att man efter spädning med **HELA** innehållet av den medföljande spädningsvätskan erhåller en lösning som innehåller 10 mg/ml cabazitaxel.

Följande spädningsprocess i två steg måste utföras på ett aseptiskt sätt för beredningen av infusionsvätska, lösning.

Steg 1: Den första spädningen av koncentrat till infusionsvätska, lösning med den medföljande spädningsvätskan.

Steg 1.1

Inspektera injektionsflaskan med koncentrat och den medföljande spädningsvätskan. Lösningen med koncentrat och spädningsvätskan ska vara klar.



Steg 1.2

Använd en spruta med en nål festsatt och dra aseptiskt upp **hela** innehållet av den medföljande spädningsvätskan genom att delvis vända flaskan.

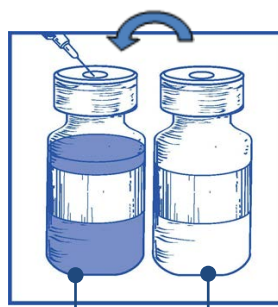


Steg 1.3

Injicera **hela** innehållet i motsvarande injektionsflaska med koncentrat.

För att begränsa skumbildning så mycket som möjligt när man injicerar spädningsvätskan, rikta nålen mot insidan av väggen och injicera långsamt.

När den är beredd innehåller den färdiga lösningen cabazitaxel 10 mg/ml.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml.

Injektionsflaska med spädningsvätska

Steg 1.4

Ta bort sprutan och nålen och blanda försiktigt manuellt genom att vända flaskan upprepade gånger till man får en klar och homogen lösning. Det tar cirka 45 sekunder.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

Steg 1.5

Låt lösningen stå i ungefär 5 minuter och kontrollera sedan att lösningen är klar och homogen. Det är normalt att skummet kvarstår efter denna tidsperiod.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

Detta resulterar i en lösning med koncentrat och spädningsvätska innehållande 10 mg/ml med cabazitaxel (med åtminstone 6 ml användbar volym). Den andra spädningsvätskan bör göras omedelbart (inom 1 timme) såsom beskrivs i Steg 2.

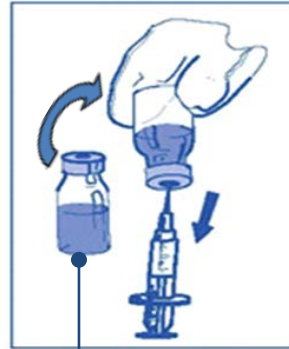
Mer än en injektionsflaska med lösningen innehållande koncentrat och spädningsvätska kan behövas för att ge den förskrivna dosen.

Steg 2: Den andra (finala) spädningen till infusionsvätska, lösning

Steg 2.1

Dra aseptiskt upp den mängd som behövs av den blandade lösningen med koncentrat och spädningsvätska (10 mg/ml cabazitaxel), med en graderad spruta med en nål fastsatt. Som ett exempel, en dos på 45 mg JEVTANA kräver 4,5 ml av blandningen med koncentrat och spädningsvätska som är beredd enligt steg 1.

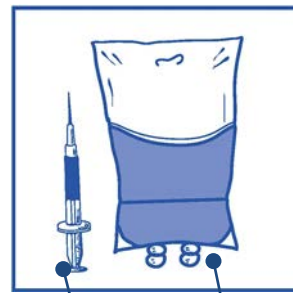
Eftersom skum kan finnas kvar på injektionsflaskans vägg efter beredningen enligt Steg 1 så är det att föredra att hålla sprutnålen i mitten när man drar upp innehållet.



Blandning med koncentrat och spädningsvätska 10 mg/ml

Steg 2.2

Injicera lösningen i en steril PVC-fri behållare med antingen 5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Koncentrationen av infusionslösningen ska vara mellan 0,10 mg/ml och 0,26 mg/ml

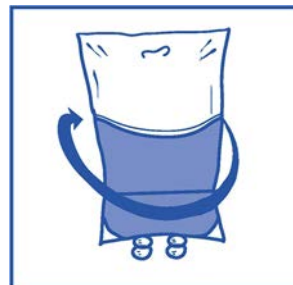


Erforderlig mängd med blandningen av koncentrat och spädningsvätska.

5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Steg 2.3

Tag bort sprutan och blanda innehållet i infusionspåsen eller flaskan manuellt genom en roterande rörelse.



Steg 2.4

Som med alla parenterala produkter ska den färdiga infusionslösningen inspekteras visuellt innan användning. Eftersom infusionslösningen är övermättad kan den kristalliseras över tiden. I dessa fall ska lösningen inte användas och ska kasseras.



Infusionslösningen bör användas omedelbart. Förvaringstiden kan under vissa förhållanden vara längre, se avsnitt **Hållbarhet och speciella förvaringsanvisningar** ovan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Administrering

JEVTANA administreras som en 1 timmes infusion.

Ett filter med 0,22 mikrometer nominell porstorlek (också refereras till som 0,2 mikrometer) rekommenderas under administrering.

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset med polyuretan för beredning och administration av infusionslösningen.