

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentratet innehåller 20 mg cabazitaxel.

Varje injektionsflaska innehåller 3 ml koncentrat, motsvarande 60 mg cabazitaxel.

Hjälpämnen med känd effekt

Slutprodukten innehåller 395 mg/ml vattenfri etanol. Varje injektionsflaska à 3 ml innehåller således 1,185 mg vattenfri etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar färglös till ljusgul eller brungul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av cabazitaxel 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 administrering av cabazitaxel 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 cabazitaxel 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/m^2 kan ytterligare dosreduktion till 15 mg/m^2 eller avslutande av behandling övervägas. Det finns begränsad mängd data avseende patienter som fått lägre dos än 20 mg/m^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).

Särskilda patientgrupper

Leverfunktionsnedsättning

Cabazitaxel metaboliseras främst via levern. Dosen av cabazitaxel ska minskas till 20 mg/m^2 hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1 till $\leq 1,5$ gånger det övre normalvärdet (ULN) eller aspartataminotransferas (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.

Cabazitaxel Accord ska inte ges till patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $>1,5$ gånger högre än ULN), (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

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) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av cabazitaxel för en pediatrik population.

Säkerhet och effekt av cabazitaxel hos barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Cabazitaxel Accord är avsett för intravenös användning.
För instruktioner om beredning och administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6.
Infusionsbehållare av PVC och infusionsset av polyuretan ska inte användas.
Cabazitaxel 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.
- Måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1,5 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 cabazitaxel (se avsnitt 4.3).

Benmärgssuppression

Benmärgssuppression 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, omfattande 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 magsmärta 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, trombocyttaggregationshämmande 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 rådaskas 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/m² till 20 mg/m² 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 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 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 fastställs. 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 patienter (≥ 65 år) upplever vissa biverkningar inklusive neutropeni och febril neutropeni (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Behandling med Cabazitaxel Accord är kontraindicerad hos patienter med måttlig och gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1,5 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

Slutprodukten innehåller 395 mg/ml vattenfri etanol. Varje injektionsflaska à 3 ml innehåller således 1,185 mg vattenfri etanol motsvarande 16,33 volymprocent, mängden i dosen av detta läkemedel motsvarar 30 ml öl eller 12 ml vin.

En dos på 60 mg av detta läkemedel administrerat till en vuxen som väger 70 kg skulle resultera i en exponering för 17 mg/kg etanol, vilket kan orsaka en ökning av alkoholkoncentration i blodet (BAC) med cirka 2,8 mg/100 ml.

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, itraconazol, 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 före 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 placentabariären (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 ammade 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 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 ha måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom det kan orsaka trötthet och yrsel. Patienter ska rådas 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 cabazitaxel 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 p.g.a. 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 ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); 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 (%)		Grad \geq 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	Ångest		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
Ögon	Ischias		4 (1,1)	1 (0,3)
	Konjunktivit		5 (1,3)	0
Öron och balansorgan	Ökat tårflöde		5 (1,3)	0
	Tinnitus		5 (1,3)	0
Hjärtat *	Vertigo		5 (1,3)	0
	Förmaksflimmer		4 (1,1)	2 (0,5)
Blodkärl	Takykardi		6 (1,6)	0
	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
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vallningar		4 (1,1)	0
	Andnöd	44 (11,9)		5 (1,3)
	Hosta	40 (10,8)		0
	Smärta i munhåla och svalg		13 (3,5)	0

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)		Grad \geq 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	
	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)
	Muskuloskeletal 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)
	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 administreringsstället	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)
	Bröstmärta		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-		4 (1,1)	0

Organklass	Biverkningar	Alla grader n (%)		Grad \geq 3 n (%)
		Mycket vanliga	Vanliga	
	transferas			
	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 baserat 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. Fatalet 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 \geq 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 rapporterts 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)

Särskilda 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 cabazitaxel 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], tumorsvarsfrekvens (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 cabazitaxe 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 cabazitaxelgruppen 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 cabazitaxelgruppen och 4 i mitoxantron-gruppen. Antalet patienter som fullföljde studiebehandlingen (10 cykler) var 29,4% cabazitaxelgruppen jämfört med 13,5% i jämförelsegruppen.

Total överlevnad var signifikant längre med cabazitaxel 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).

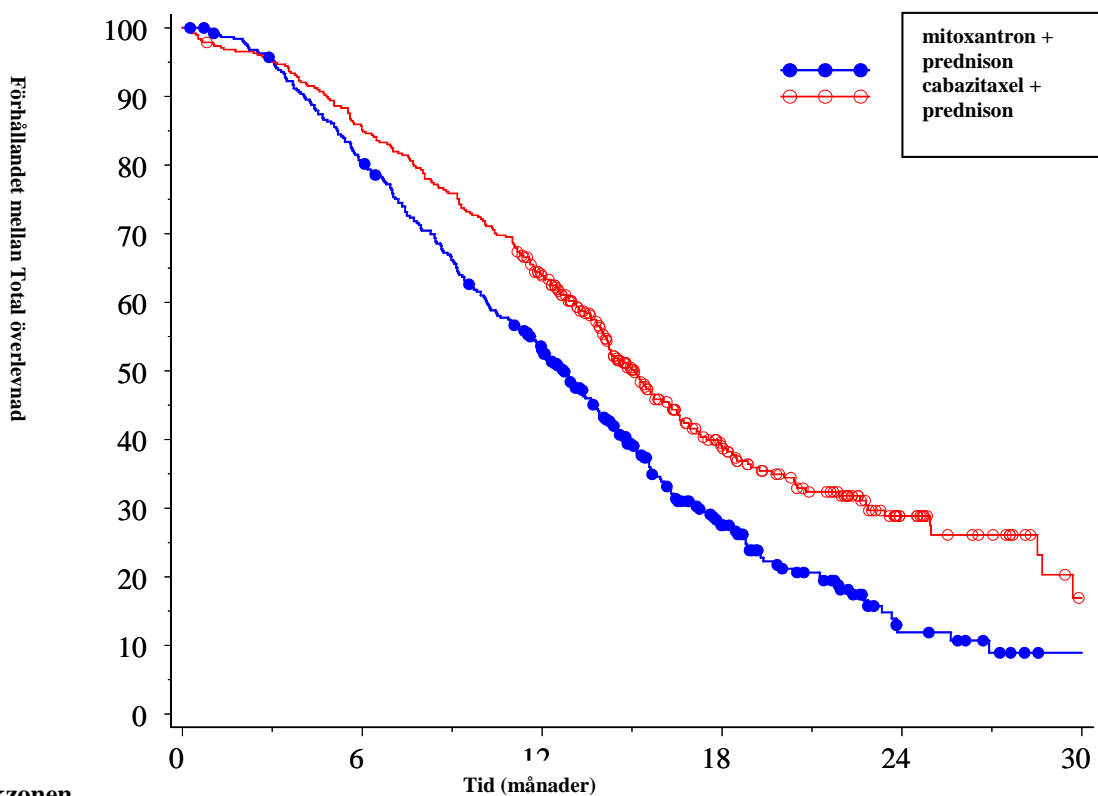
En subgrupp med 59 patienter fick en kumulativ dos av docetaxel på $<225 \text{ mg/m}^2$ innan (29 patienter i cabazitaxelarmen, 30 patienter i mitoxantron-armen). Det sågs ingen signifikant skillnad i total överlevnad i denna grupp av patienter (HR (95% CI) 0,96 (0,49-1,86)).

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

	Cabazitaxel + prednison n=378	mitotxantron + 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 cabazitaxel

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



Antalet i riskzonen

mitoxantron + prednison	377	300	188	67	11	1
cabazitaxel + prednison	378	321	231	90	28	4

Det fanns en förbättring i PFS i cabazitaxelarmen 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 tumörsvarfsfrekvens; 14,4% (95% CI: 9,6-19,3) hos patienter i cabazitaxelarmen 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 cabazitaxelarmen. Det fanns en mediantid till progression för PSA på 6,4 månader (95% CI: 5,1-7,3) för patienter i cabazitaxelarmen 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 cabazitaxelarmen (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 statistisk 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 smärtrespon, 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 cabazitaxel för alla grupper av den pediatrika populationen för indikationen prostatacancer (se avsnitt 4.2 för information angående pediatrik användning).

Cabazitaxel 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 avvikelser 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-timmens 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-Resistenta Proteiner (MRP): MRP1 och MRP2 eller Organiska Katjon transportörer (OCT1). Cabazitaxel hämmade transporten av P-glykoproteiner (Pgp) (digoxin, vinblastin), Bröstcancer-Resistenta- 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.

Särskilda 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 för cabazitaxel 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). Cabazitaxel Accord är kontraindicerat hos patienter med måttlig och 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 arteriölär/periarteriölär 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 linsfiber-svullnad/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 hanrättor. I toxicitetsstudier med upprepad dosering observerades degenerering av sädesblåsor och atrofi av tubuli seminiferi i testiklarna hos rättor 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 honrättor 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 placentarbarriären hos råttor.

Hos rättor 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 cabazitaxel inte orsakar någon signifikant risk på vattenmiljön (se avsnitt 6.6 angående avfall av oanvänd produkt).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Citronsyra
Etanol, vattenfri

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 administrering av infusionslösningen.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska

3 år

Efter öppnandet

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Efter slutlig spädning i infusionspåsen/-flaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet av infusionslösningen har visats under 8 timmar vid omgivande temperatur (15 °C-30 °C) 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 spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml koncentrat i en 6 ml genomskinlig rörformad injektionsflaska av glas (typ 1) med en 20 mm grå förslutning av silikongummi (typ I) med en teflonfilm på proppytan och förseglad med en aluminiumförslutning täckt med en violett ”flip-off”-kapsyl av plast.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska för engångsbruk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Cabazitaxel 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 iakttas vid hantering och beredning av cabazitaxellösningar. Man ska tänka på användningen av säkerhetsutrustning, skyddsåtgärder för personal (t ex handskar) och beredningsanvisningar. Om cabazitaxel 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.

Beredning för den intravenösa administreringen

Använd INTE tillsammans med andra läkemedel som innehåller en annan koncentration av cabazitaxel. Cabazitaxel Accord innehåller 20 mg/ml cabazitaxel (minst 3 ml administrerbar volym). Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart. Ej använd lösning ska kasseras.

Det kan krävas mer än en injektionsflaska av Cabazitaxel Accord för att administrera den ordinerade dosen.

Spädningsprocessen för beredning av infusionslösning måste utföras aseptiskt.

Beredning av infusionsvätska, lösning

Steg 1

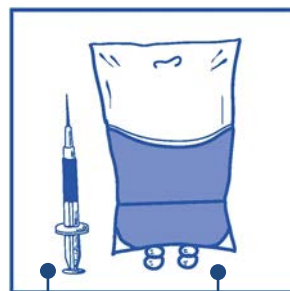
Dra aseptiskt upp erforderlig volym av Cabazitaxel Accord (som innehåller 20 mg/ml med cabazitaxel), med en graderad spruta med en nål fastsatt. Som ett exempel, krävs 2,25 ml av Cabazitaxel Accord för att erhålla en dos på 45 mg cabazitaxel.



Koncentrat 20 mg/ml

Steg 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.



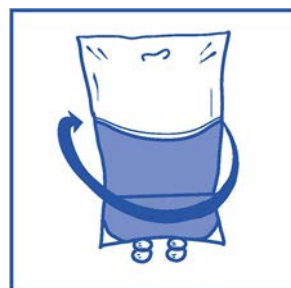
Erforderlig mängd av koncentrat

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

Steg 3

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

Infusionslösningen är en klar färglös lösning.



Steg 4

Som med alla parenterala produkter ska den färdiga infusionslösningen inspekteras visuellt före användning. Eftersom infusionslösningen är övermättad kan den kristalliseras över tiden. I dessa fall ska lösningen inte användas utan 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 som 0,2 mikrometer) rekommenderas under administrering.

Använd inte infusionsbehållare av PVC eller infusionsset med polyuretan för beredning och administrering av cabazitaxel.

Cabazitaxel Accord 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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1448/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

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 tillverkningsats

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
Harrow, HA1 4HF
Storbritannien

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
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen 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. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
cabazitaxel

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

Varje ml innehåller 20 mg cabazitaxel.
Varje injektionsflaska à 3 ml innehåller 60 mg cabazitaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller
Polysorbat 80
Citronsyra
Etanol

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

3 ml = 60 mg
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

För intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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 i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1448/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 ml = 60 mg

6. ÖVRIGT

CYTOSTATIKUM

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: information till användaren

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat 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 Cabazitaxel Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Cabazitaxel Accord
3. Hur du använder Cabazitaxel Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cabazitaxel Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cabazitaxel Accord är och vad det används för

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

Cabazitaxel Accord används vid behandling av vuxna med prostatacancer som har fortskridit efter att 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 Cabazitaxel Accord

Använd inte Cabazitaxel Accord

- 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/mm³),
- 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 Cabazitaxel Accord om något av detta gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare innan du får behandling med Cabazitaxel Accord.

Varningar och försiktighet

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

Informera omedelbart din läkare om:

- du har feber. Under behandlingen med Cabazitaxel Accord 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 Cabazitaxel Accord.
- 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 domningar, stickningar, brännande känsla 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 Cabazitaxel Accord. Detta för att Cabazitaxel Accord 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 Cabazitaxel Accord eller avslutar behandlingen.

Användning av andra läkemedel och Cabazitaxel Accord

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 Cabazitaxel Accord eller så kan Cabazitaxel Accord 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 Cabazitaxel Accord.

Graviditet, amning och fertilitet

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

Cabazitaxel Accord bör inte användas under amning.

Använd kondom under samlag om din partner är eller kan bli gravid. Cabazitaxel Accord 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 Cabazitaxel Accord 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.

Cabazitaxel Accord innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 1 185 mg alkohol (etanol) per injektionsflaska motsvarande 16,33 volymprocent. Mängden i dosen av detta läkemedel motsvarar 30 ml öl eller 12 ml vin.

Mängden alkohol i detta läkemedel ger troligtvis inga effekter hos vuxna.

Alkoholen i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder andra läkemedel.

Om du är eller har varit beroende av alkohol rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du använder Cabazitaxel Accord

Användarinstruktioner

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

- Cabazitaxel Accord kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska.
- Cabazitaxel Accord måste beredas (spädas) innan det ges. Praktisk information angående hantering och administrering av Cabazitaxel Accord för läkare, sjuksköterskor och farmaceuter följer med denna bipacksedel.
- Cabazitaxel Accord 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 kroppsytta. Din läkare kommer att beräkna din kroppsytta i kvadratmeter (m²) 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 magsmärtor eller ihållande magsmärtor 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
- magsmärtor
- tillfälligt hårfall (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
- magsmärtor
- hemorrojder
- muskelspasmer
- smärtsam eller frekvent urinering
- urininkontinens
- njursjukdom eller njurproblem
- 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 Cabazitaxel Accord ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter öppnandet

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Efter slutlig spädning i infusionspåsen/-flaskan

Kemisk och fysikalisk stabilitet av infusionslösningen har visats under 8 timmar vid omgivande temperatur (15 °C-30 °C) 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 spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kassering

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Cabazitaxel Accord innehåller

Den aktiva substansen är cabazitaxel. En ml koncentrat innehåller 20 mg cabazitaxel.
Varje injektionsflaska innehåller 3 ml koncentrat, vilket motsvarar 60 mg cabazitaxel.

Övriga innehållsämnen är polysorbat 80, citronsyra och vattenfri etanol (se avsnitt 2 ”Cabazitaxel Accord innehåller etanol (alkohol)”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cabazitaxel Accord är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).
Koncentratet är en klar till ljusgul eller brungul lösning.

Det tillhandahålls i en injektionsflaska för engångsbruk med en administrerbar volym på 3 ml koncentrat i en 6 ml injektionsflaska av klart glas.

Förpackningsstorlek:

Varje kartong innehåller en injektionsflaska för engångsbruk.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Storbritannien

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
Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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

BEREDNING, ADMINISTRERING OCH HANTERING AV CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml KONCENTRAT 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 särskilda förvaringsanvisningar

För förpackningen med Cabazitaxel Accord 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter öppnandet:

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och måste användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

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 beredning och administrering

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

Om Cabazitaxel Accord 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.

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

Beredning

Använd INTE tillsammans med andra läkemedel som innehåller en annan koncentration av cabizataxel. Cabazitaxel Accord innehåller 20 mg/ml cabizataxel (en volym på minst 3 ml som går att administrera).

Varje injektionsflaska är avsedd för engångsbruk och ska användas omedelbart.

Ej använd lösning ska kasseras. Det kan krävas mer än en injektionsflaska av Cabazitaxel Accord för att administrera den ordinerade dosen.

Följande spädningsprocess för beredning av infusionslösning måste utföras aseptiskt.

Beredning av infusionsvätska, lösning

Steg 1

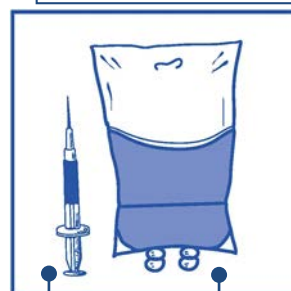
Dra aseptiskt upp erforderlig volym av Cabazitaxel Accord (som innehåller 20 mg/ml med cabazitaxel), med en graderad spruta med en nål fastsatt. Som ett exempel, krävs 2,25 ml av Cabazitaxel Accord för att erhålla en dos på 45 mg cabazitaxel.



Koncentrat 20 mg/ml

Steg 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.



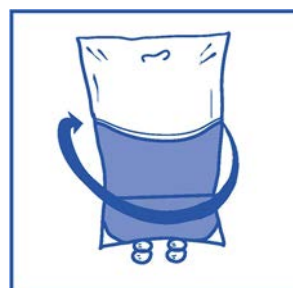
Erforderlig mängd av konzentrat

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

Steg 3

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

Infusionslösningen är en klar färglös lösning.



Steg 4

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



Information **om hållbarhet och särskilda förvaringsanvisningar** anges ovan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Administrering

Cabazitaxel Accord administreras som en 1-timmes intravenös infusion.

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

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