

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg kabatsitakselia.

Yhdessä injektiopullossa on 3 ml konsentraattia sisältäen 60 mg kabatsitakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Valmiste sisältää 395 mg/ml vedetöntä etanolia, joten yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää 1 185 mg vedetöntä etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas väritön, vaaleankeltainen tai ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cabazitaxel Accord yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastaattista, kastratioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, joita on aiemmin hoidettu dosetakselilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kabatsitakselin käyttö on rajattava solunsalpaajien antoon erikoistuneisiin yksiköihin ja se tulee annostella syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vakavien yliherkkyyssreaktioiden, kuten hypotension ja bronkospasmin hoitoon tarkoitettujen välineiden ja laitteiden täytyy olla saatavilla (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys

Suosittelua esilääkitys on annettava vähintään 30 minuuttia ennen jokaista kabatsitakseli-infuusiota yliherkkyyssriskin ja sen vaikeusasteen lieventämiseksi. Esilääkitykseksi suositellaan seuraavia laskimonsisäisiä lääkevalmisteita:

- antihistamiini (dekskloorifeniramiini 5 mg tai difenhydramiini 25 mg tai vastaava),
- kortikosteroidi (deksametasoni 8 mg tai vastaava) ja
- H₂-antagonisti (ranitidiini tai vastaava) (ks. kohta 4.4).

Profylaktista antiemeettistä lääkitystä suun kautta tai laskimoon voidaan antaa tarpeen mukaan.

Koko hoidon ajan on varmistettava potilaan riittävä nesteytys komplikaatioiden, kuten munuaisten vajaatoiminnan estämiseksi.

Annostus

Suosittelua kabatsitakseliannos on 25 mg/m² 1 tunnin infuusiona laskimoon joka 3. viikko yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin annoksella 10 mg suun kautta päivittäin hoidon ajan.

Annosmuutokset

Annosta on muutettava, jos potilaalla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia (gradus-arvot viittaavat

Taulukko 1 – Suositellut annosmuutokset haittavaikutusten takia kabatsitakselihoitoa saaville potilaille

Haittavaikutukset	Annosmuutokset
Pitkittynyt ≥ 3 neutropenia (yli 1 viikon) asianmukaisesta hoidosta huolimatta mukaan lukien G-CSF	Hoidon keskeytys, kunnes neutrofiiliarvo on $>1\,500$ solua/ mm^3 , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m^2 :stä 20 mg/m^2 :een
Kuumeinen neutropenia tai neutropeninen infektio	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee tai korjautuu ja kunnes neutrofiiliarvo on $>1\,500$ solua/ mm^3 , sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m^2 :stä 20 mg/m^2 :een
≥ 3 ripuli tai jatkuva ripuli huolimatta oikeasta hoidosta, kuten nesteytyksestä ja elektrolyytitiputuksesta	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee tai ripuli loppuu, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m^2 :stä 20 mg/m^2 :een
> 2 perifeerinen neuropatia	Hoidon keskeytys, kunnes tila paranee, sitten laske kabatsitakseliannosta 25 mg/m^2 :stä 20 mg/m^2 :een

Jos potilas saa edelleen jonkin näistä reaktioista annoksella 20 mg/m^2 , voidaan vielä harkita annoksen laskemista 15 mg/m^2 asti tai kabatsitakselihoitoa lopettamista. Tietoa potilaista, jotka ovat saaneet pienempää annosta kuin 20 mg/m^2 , on vain vähän.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Vältä samanaikaista käyttöä lääkevalmisteilla, jotka ovat CYP3A-entsyymien voimakkaita induktoreita tai voimakkaita inhibiittoreita. Jos potilas kuitenkin tarvitsee samanaikaista voimakasta CYP3A:n estäjää, on harkittava kabatsitakseliannoksen pienentämistä 25 %:lla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kabatsitakseli metaboloituu suuressa määrin maksassa. Potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1, \leq 1,5$ x normaaliarvon yläraja (ULN) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) $> 1,5$ x ULN), on annettava pienempi kabatsitakseliannos 20 mg/m^2 . Kabatsitakseli on annettava varoen ja tarkassa turvallisuusseurannassa, kun potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta.

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1,5, \leq 3,0$ x ULN), suurin siedetty annos (MTD) oli 15 mg/m^2 . Jos kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle päätetään antaa hoito, kabatsitakseliannosta 15 mg/m^2 ei saa ylittää. Tämän annoksen tehokkuudesta on kuitenkin vain vähän tietoa.

Kabatsitakseliä ei saa antaa potilaille, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x normaaliarvon yläraja (ULN)) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu elimistöstä munuaisten kautta vain vähän. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, joka ei edellytä hemodialyysihoitoa. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ($\text{CL}_{\text{CR}} < 15\text{ ml/min/1,73 m}^2$), pitäisi hoitaa varoen potilaan kunnon ja vähäisen saatavilla olevan tiedon mukaan ja seurata tarkasti hoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Iäkkäille potilaille ei suositella erityistä kabatsitakseliannoksen muuttamista (ks. myös kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Cabazitaxel Accord -valmistetta pidiatristen potilaiden hoitoon.

Cabazitaxel Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Cabazitaxel Accord annetaan laskimoon.

Lääkevalmisteen valmistus- ja annostusohjeet, ks. kohta 6.6.

Älä käytä PVC-infuusionestepakkauksia tai polyuretaani-infuusiolaitteita.

Kabatsitakselia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys kabatsitakselille, muille taksaaneille tai polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Neutrofiiliarvo on alle 1 500/mm³.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN).
- Keltakuumerokotteen samanaikainen anto (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Kaikille potilaille pitäisi antaa esilääkitys ennen kabatsitakseli-infuusion antamista (ks. kohta 4.2). Potilaita on seurattava tarkasti yliherkkyysreaktioiden varalta varsinkin ensimmäisen ja toisen infuusion aikana. Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä muutaman minuutin kuluessa kabatsitakseli-infuusion aloittamisesta, joten laitteet ja välineet hypotension ja bronkospasmin hoitoon on oltava saatavilla. Vaikeita reaktioita mukaan lukien yleistynyttä ihottumaa/eryteemaa, hypotensiota ja bronkospasmeja voi esiintyä. Vaikeat yliherkkyysreaktiot vaativat kabatsitakselihoitoon välitöntä keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Kabatsitakselihoito on lopetettava yliherkkyysreaktion saaneilta potilailta (ks. kohta 4.3).

Luuydinlama

Luuydinlama, jonka merkinä ilmenee neutropeniaa, anemias, trombositopeniaa tai pansytopeniaa, voi ilmaantua (ks. ”Neutropeniariski” ja ”Anemia” kohdassa 4.4 jäljempänä).

Neutropeniariski

Potilaille, joita hoidetaan kabatsitakselilla, voidaan antaa profylaktista G-CSF:ää ASCOn (American Society of Clinical Oncology) ohjeiden ja/tai paikallisen hoitokäytännön mukaan neutropeniariskin pienentämiseksi tai neutropeenisten komplikaatioiden hoitamiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeninen infektio). Primaarista estolääkitystä G-CSF:llä pitäisi harkita potilaille, joilla on korkea kliininen riskiprofiili (yli 65-vuotias, huono yleiskunto, aikaisempia kuumeisen neutropenian jaksoja, laajoja aikaisempia sädehoitojaksoja, huono ravitsemustila tai muu vaikea yleissairaus) altistaen heidät suurentuneelle komplikaatioriskille pitkittyneen neutropenian johdosta. G-CSF:n käytön on osoitettu pienentävän neutropenian esiintymistä ja lieventävän sen vaikeusastetta.

Neutropenia on kabatsitakselihoitoon yleisin haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Täydellisen verenkuvan seuraaminen on tärkeää viikoittain 1. syklin ajan ja sen jälkeen ennen jokaista hoitosykliä, jotta annosta voidaan muuttaa tarvittaessa.

Annosta pitää laskea kuumeisen neutropenian tai pitkittyneen neutropenian ilmaantuessa oikeasta hoidosta huolimatta (ks. kohta 4.2).

Jatka hoitoa vasta kun neutrofiiliarvo on tasolla $\geq 1500/\text{mm}^3$ (ks. kohta 4.3).

Ruoansulatuselimistö

Oireet, kuten mahakipu tai mahan arkuus, kuume, jatkuva ummetus ja ripuli, joihin voi liittyä neutropeniaa, voivat olla ruoansulatuskanavaan kohdistuvan toksisuuden ensimmäisiä ilmenemismuotoja, ja ne on tutkittava ja hoidettava pian. Kabatsitakselihoidon viivästyttäminen tai lopettaminen voi olla tarpeen.

Pahoinvoinnin, oksennuksen, ripulin ja nestehukan riski

Jos potilailla esiintyy ripulia kabatsitakselihoidon jälkeen, heitä voidaan hoitaa tavanomaisilla ripulilääkevalmisteilla. Potilaiden asianmukaisesta nesteyttämisestä on huolehdittava. Ripulia voi esiintyä yleisimmin potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin vatsan alueen tai lantion sädehoitoa. Kuivuminen on yleisempää 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Potilaiden nestetasapaino on palautettava ja seerumin elektrolyyttitasoa, erityisesti kaliumia, on seurattava ja korjattava asianmukaisilla menetelmillä. Hoidon keskeyttäminen tai annoksen vähentäminen voi olla tarpeen $\text{gradus} \geq 3$ ripulissa (ks. kohta 4.2). Jos potilailla esiintyy pahoinvointia tai oksentamista, heitä voidaan hoitaa yleisesti käytetyillä pahoinvointilääkkeillä.

Vakavien ruoansulatuselimistön reaktioiden riski

Kabatsitakselihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatiota, ileusta sekä koliittia, joskus jopa kuolemaan johtaneina (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka ovat erityisen suuressa vaarassa saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita. Näitä ovat esimerkiksi neutropeniapotilaat, iäkkäät potilaat, potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti NSAID-valmisteita (tulehduskipulääkkeitä), veren hyytymistä estäviä lääkkeitä tai antikoagulantteja, sekä potilaat, jotka ovat saaneet sädehoitoa lantion alueelle tai joilla on ollut ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavauma tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa, perifeeristä sensorista neuropatiaa (esim. parestesiaa, dysestesiaa) ja perifeeristä motorista neuropatiaa on havaittu kabatsitakselia saaneilla potilailla. Kabatsitakselihoitoa saavia potilaita on neuvottava kertomaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille on kehittynyt neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai heikkoutta. Lääkärin on arvioitava ilmennyt neuropatia tai sen paheneminen ennen jokaista hoitokertaa. Hoidon antoa on siirrettävä, kunnes oireet paranevat. Kabatsitakseliannosta on pienennettävä 25 mg/m^2 :sta 20 mg/m^2 :een perifeerisessä neuropatiassa, jossa $\text{gradus} > 2$ (ks. kohta 4.2).

Anemia

Anemiaa on havaittu kabatsitakselia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Hemoglobiini ja hematokriitti on tarkistettava ennen kabatsitakselihoitoa ja jos potilaalla on anemian tai verenhukan oireita. Varovaisuutta suositellaan, jos potilaan hemoglobiini $< 10 \text{ g/dl}$ ja on ryhdyttävä asianmukaisiin, kliinisen vasteen mukaisiin toimiin.

Munuaisten vajaatoiminnan riski

Munuaisten toimintahäiriöitä on raportoitu sepsiksen, ripulista johtuvan vaikean kuivumisen, oksentelun ja obstruktiivisen virtsatietaudin yhteydessä. Munuaisten vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Munuaisten vajaatoiminnan ilmetessä syy täytyy selvittää ja potilasta on hoidettava tehokkaasti.

Riittävä nesteytys on varmistettava kabatsitakselihoidon aikana. Potilasta on neuvottava ilmoittamaan välittömästi, jos päivittäinen virtsamäärä muuttuu merkittävästi. Seerumin kreatiniini on mitattava hoidon alussa, jokaisen verikokeen yhteydessä ja aina, kun potilas ilmoittaa virtsamäärän muuttuneen. Kabatsitakselihoito on lopetettava, jos on viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä munuaisten vajaatoimintaan, joka on luokkaa $\text{gradus} \geq 3$ (CTCAE 4,0).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalista pneumoniam/pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta on ilmoitettu ja ne ovat voineet johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Jos kehittyy uusia keuhko-oireita tai olemassa olevat pahenevat, potilaita on seurattava tarkkaan,

tutkittava nopeasti ja hoidettava asianmukaisesti. Kabatsitakselihoito suositellaan keskeytettäväksi, kunnes diagnoosi on selvillä. Aikainen tukihoito voi auttaa parantamaan potilaan tilaa. Kabatsitakselihoiton uudelleen aloittamisen hyödyt on arvioitava huolellisesti.

Sydämen rytmihäiriöiden riski

Sydämen rytmihäiriöitä, yleisimmin takykardiaa ja eteisvärinää, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Läkkäät henkilöt

Läkkäät henkilöt (≥ 65 -vuotiaat) saavat yleensä enemmän tiettyjä haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja kuumeista neutropeniaa (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Cabazitaxel Accord -hoito on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kokonaisbilirubiini $> 3 \times \text{ULN}$) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Lievää (kokonaisbilirubiini $> 1, \leq 1,5 \times$ normaaliarvon yläraja (ULN) tai ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettavaa annosta on pienennettävä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset

Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä ne voivat lisätä kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Jos voimakkaan CYP3A:n estäjän samanaikaista antoa ei voida välttää, toksisuuden merkkejä on seurattava tarkkaan ja kabatsitakseliannoksen pienentämistä on harkittava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Voimakkaiden CYP3A-entsyymi-induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä ne voivat vähentää kabatsitakselin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 1185 mg alkoholia (etanolia) per annos, joka vastaa 395 mg/ml.

Alkoholimäärä annoksessa vastaa 30 ml:aa olutta tai 12 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä alkoholimäärällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin tai nuoriin, eivätkä vaikutukset lapsiin todennäköisesti ole havaittavia.

Pienillä lapsilla saattaa esiintyä joitain vaikutuksia, kuten uneliaisuutta. Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytä muita lääkkeitä.

Jos olet raskaana tai imetät, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Yksi 60 mg:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 17 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 2,8 mg/100 ml. Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Raskauden ehkäisy

Miesten on käytettävä ehkäisyä kabatsitakselihoiton aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että kabatsitakseli metaboloituu lähinnä CYP3A:n kautta (80-90 %) (ks. kohta 5.2).

CYP3A:n estäjät

Ketokonatsolin, voimakkaan CYP3A:n estäjän, toistetut annokset (400 mg kerran vuorokaudessa) pienensivät kabatsitakselin puhdistumaa 20 %, josta seurasi AUC-arvon suureneminen 25 %:lla. Tästä syystä yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A-estäjien kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, indinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telitromysiini,

vorikonatsoli) pitäisi välttää, sillä kabatsitakselin pitoisuus plasmassa voi suurentua (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Aprepitantin, kohtalaisen CYP3A:n estäjän, samanaikainen antaminen ei vaikuttanut kabatsitakselin puhdistumaan.

CYP3A-entsyymi-induktorit

Rifampisiinin, voimakkaan CYP3A-entsyymi-induktorin, toistettut annokset (600 mg kerran vuorokaudessa) suurensivat kabatsitakselin puhdistumaa 21 %, josta seurasi AUC-arvon pieneneminen 17 %:lla. Tästä syystä yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP3A-induktorien kanssa (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampiini, rifabutiini, rifapentiini, fenobarbitaali) pitäisi välttää, sillä kabatsitakselin pitoisuus plasmassa voi pienentyä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lisäksi potilaiden pitäisi välttää mäkikuisman käyttöä.

OATP1B1

In vitro kabatsitakselin on myös osoitettu estävän orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidejä (Organic Anion Transport Polypeptides) OATP1B1. Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n substraattien (esim. statiinit, valsartaani, repaglinidi) kanssa on mahdollista, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen. OATP1B1:n substraattien annostelu on suositeltavaa 12 tuntia ennen infuusiota ja vähintään 3 tuntia infuusion päättymisen jälkeen.

Rokotukset

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivastetta on heikennetty kemoterapeuttisilla aineilla, voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia infektioita. Cabazitaxel Accord -hoitoa saavien potilaiden pitäisi välttää eläviä heikennettyjä rokotteita. Kuolleita tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan käyttää, mutta vaste näihin rokotteisiin voi olla pienentynyt.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden ehkäisy

Kabatsitakselin käyttöön liittyvän genotoksisuuden riskin (ks. kohta 5.3) vuoksi miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää kabatsitakselihoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja kabatsitakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta äidille haitallisilla annoksilla (ks. kohta 5.3) ja että kabatsitakseli läpäisee istukan (ks. kohta 5.3). Kuten muut sytotoksiset lääkeaineet, kabatsitakseli voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille.

Kabatsitakselia ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kabatsitakselin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeiden perusteella on havaittu, että kabatsitakseli vaikutti urosrottien ja -koirien lisääntymisjärjestelmään ilman toiminnallista vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kuitenkin, kun otetaan huomioon taksaanien farmakologinen aktiivisuus, niiden aneugeeniseen mekanismiin perustuva genotoksinen vaikutus ja useiden tämän luokan yhdisteiden vaikutus hedelmällisyyteen eläinkokeissa, vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois.

Kabatsitakselilla hoidettavia miehiä neuvotaan hakemaan ohjeita siemennesteen säilyttämisestä ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kabatsitakselilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa väsymystä ja huimausta. Potilaita pitäisi kehottaa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Kabatsitakselin turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa tutkimuksessa (TROPIC, PROSELICA ja CARD). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 1 092 potilasta, joilla oli levinnyt, kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja joita hoidettiin kabatsitakseliannoksella 25 mg/m² 3 viikon välein. Potilaille annettiin keskimäärin 6-7 sykliä kabatsitakselia.

Näiden kolmen tutkimuksen yhdistettyjen tulosten analyysihin perustuvat ilmaantuvuudet on esitetty seuraavassa luettelossa sekä jäljempänä taulukossa.

Kun otetaan huomioon kaikkiin gradus-luokkiin kuuluvat haitat, yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia (99,0 %), leukopenia (93,0 %), neutropenia (87,9 %), trombosytopenia (41,1 %), ripuli (42,1 %), väsymys (25,0 %) ja heikkous (15,4 %). Yleisimmät gradus ≥ 3 -luokan haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista, olivat neutropenia (73,1 %), leukopenia (59,5 %), anemia (12,0 %), kuumeinen neutropenia (8,0 %) ja ripuli (4,7 %).

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudet kabatsitakselihoitoa saaneista potilaista olivat samankaltaiset kaikissa kolmessa tutkimuksessa (18,3 % TROPIC-, 19,5 % PROSELICA- ja 19,8 % CARD-tutkimuksessa). Yleisimmät haittavaikutukset (> 1,0 %), jotka johtivat kabatsitakselihoitoon keskeyttämiseen, olivat hematuria, väsymys ja neutropenia.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukossa

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyyssuokituksen mukaan. Jokaisen yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset on listattu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten voimakkuus on luokiteltu CTCAE 4.0-luokituksen mukaan (gradus $\geq 3 = G \geq 3$). Yleisyydessä on otettu huomioon kaikki haitat niiden voimakkuudesta riippumatta ja ne on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < 1/100); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000); hyvin harvinainen (< 1/10\,000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Raportoidut haittavaikutukset ja veriarvojen poikkeamat kabatsitakselille yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa yhdistetyssä analysissä (n=1 092)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Infektiot	Neutropeeninen infektio/sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Septinen sokki			10 (0,9)	10 (0,9)
	Verenmyrkytys		13 (1,2)		13 (1,2)
	Selluliitti			8 (0,7)	3 (0,3)
	Virtsatietulehdus		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenssa		22 (2,0)		0
	Virtsarakontulehdus		22 (2,0)		2 (0,2)
	Ylempien hengitysteiden infektio		23 (2,1)		0
	Vyöruusu		14 (1,3)		0
	Kandidiaasi		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Veri ja imukudos	Neutropenia ^a *	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia ^a	1 073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenia ^a	1 008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombosytopenia ^a	478 (44,1)			44 (4,1)
	Kuumeinen neutropenia		87 (8,0)		87 (8,0)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys			7 (0,6)	0
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Vähentynyt ruokahalu	192 (17,6)			11 (1,0)
	Kuivuminen		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykemia		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokalemia			8 (0,7)	2 (0,2)
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus		45 (4,1)		0
	Ahdistus		13 (1,2)		0
	Sekava olo		12 (1,1)		2 (0,2)
Hermosto	Dysgeusia		64 (5,9)		0
	Makuhäiriöt		56 (5,1)		0
	Perifeerinen neuropatia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Perifeerinen sensorinen neuropatia		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropatia			9 (0,8)	2 (0,2)
	Tuntoharhat		46 (4,2)		0
	Heikentynyt tunto		18 (1,6)		1 (< 0,1)
	Heitehuimaus		63 (5,8)		0
	Päänsärky		56 (5,1)		1 (< 0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (< 0,1)
	Iskias			9 (0,8)	1 (< 0,1)

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Silmät	Sidekalvotulehdus		11 (1,0)		0
	Kyynelnesteen erityksen lisääntyminen		22 (2,0)		0
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Huimaus		15 (1,4)		1 (< 0,1)
Sydän*	Eteisvärinä		14 (1,3)		5 (0,5)
	Takykardia		11 (1,0)		1 (< 0,1)
Verisuonisto	Hypotensio		38 (3,5)		5 (0,5)
	Syvä laskimotromboosi		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertensio		29 (2,7)		12 (1,1)
	Ortostaattinen hypotension			6 (0,5)	1 (< 0,1)
	Kuumat aallot		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Punastelu			9 (0,8)	0
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Hengenahdistus		97 (8,9)		9 (0,8)
	Yskä		79 (7,2)		0
	Suunielun kipu		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Keuhkokuume		26 (2,4)		16 (1,5)
	Keuhkoembolia		30 (2,7)		23 (2,1)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	460 (42,1)			51 (4,7)
	Pahoinvointi	347 (31,8)			14 (1,3)
	Oksentelu	207 (19,0)			14 (1,3)
	Ummetus	202 (18,5)			8 (0,7)
	Vatsakipu		105 (9,6)		15 (1,4)
	Ruoansulatushäiriö		53 (4,9)		0
	Ylävatsakipu		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Peräpukamat		22 (2,0)		0
	Refluksitauti		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Peräsuolen verenvuoto		14 (1,3)		4 (0,4)
	Suun kuivuminen		19 (1,7)		2 (0,2)
	Vatsan turvotus		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Suutulehdus		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastriitti			10 (0,9)	0
	Koliitti*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Ruoansulatuskanavan perforaatio			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Ruoansulatuskanavan verenvuoto			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Iho ja ihonalainen kudos	Hiusten lähtö		80 (7,3)		0
	Ihon kuivuminen		23 (2,1)		0
	Eryteema			8 (0,7)	0
	Kynsisairaus		18 (1,6)		0

Elinluokka	Haittavaikutus	Kaikkia gradus-luokkia n (%)			Gradus ≥ 3 n (%)
		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	166 (15,2)			24 (2,2)
	Nivelkipu		88 (8,1)		9 (0,8)
	Raajojen kipu		76 (7,0)		9 (0,8)
	Lihaskouristukset		51 (4,7)		0
	Lihaskipu		40 (3,7)		2 (0,2)
	Rinnan lihasten ja luuston kipu		34 (3,1)		3 (0,3)
	Lihashyökkös		31 (2,8)		1 (0,2)
	Kylkikipu		17 (1,6)		5 (0,5)
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten vajaatoiminta		21 (1,9)		14 (1,3)
	Munuaisten vajaatoiminta			8 (0,7)	6 (0,5)
	Kivulias virtsaaminen		52 (4,8)		0
	Munuaishyökkös		14 (1,3)		2 (0,2)
	Verivirtsaisuus	205 (18,8)			33 (3,0)
	Tiheävirtsaaminen		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronefroosi		25 (2,3)		13 (1,2)
	Virtsauumi		36 (3,3)		4 (0,4)
	Inkontinenssi		22 (2,0)		0
	Virtsateiden obstruktio			8 (0,7)	6 (0,5)
Sukupuolielimet ja rinnat	Lantion kipu		20 (1,8)		5 (0,5)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	333 (30,5)			42 (3,8)
	Heikkous	227 (20,8)			32 (2,9)
	Kuume		90 (8,2)		5 (0,5)
	Perifeerinen edeema		96 (8,8)		2 (0,2)
	Limakalvojen tulehdus		23 (2,1)		1 (< 0,1)
	Kipu		36 (3,3)		7 (0,6)
	Rintakipu		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edeema			8 (0,7)	1 (< 0,1)
	Vilunväreet		12 (1,1)		0
	Huonovointisuus		21 (1,9)		0
Tutkimukset	Painonlasku		81 (7,4)		0
	Kohonnut aspartaattiamino- transferaasi		13 (1,2)		1 (< 0,1)
	Kohonneet transaminaasit			7 (0,6)	1 (< 0,1)

^a perustuen laboratorioarvoihin

* ks. lisäselvitys alla

Valikoituja haittavaikutuksia

Neutropenia ja siihen liittyvät kliiniset tapahtumat

G-CSF:n käytön on osoitettu vähentävän neutropenian esiintymistä ja vaikeusastetta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Gradus ≥ 3 neutropenian esiintyvyys laboratoriotietojen perusteella vaihteli G-CSF:n käytön mukaan 44,7 %:sta 76,7 %:iin siten, että esiintyvyys oli pienin, kun G-CSF:ää käytettiin estolääkityksenä. Samoin gradus ≥ 3 kuumeisen neutropenian esiintyvyys vaihteli 3,2 %:sta 8,6 %:iin. Neutropeenisia komplikaatioita (kuumeista neutropeniaa, neutropeenisia infektioita, neutropeenista sepsistä ja neutropeenista koliittia), jotka joissakin tapauksissa johtivat kuolemaan, ilmoitettiin 4,0 %:lla primaarista estolääkitystä G-CSF:llä saaneista potilaista ja 12,8 %:lla muista potilaista.

Sydämen toiminta- ja rytmihäiriöt

Yhdistettyjen tulosten analyysissä sydäntapahtumia ilmoitettiin 5,5 %:lla potilaista, ja heistä 1,1 % sai gradus ≥ 3 -luokan sydämen rytmihäiriön. Takykardian yleisyys kabatsitakselia saaneilla oli 1,0 %, ja alle 0,1 % tapauksista oli luokkaa gradus ≥ 3 . Eteisvärinän yleisyys oli 1,3 %. Sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 2 potilaalla (0,2 %), ja yksi tapauksista johti kuolemaan. Yhdellä potilaalla raportoitiin kuolemaan johtanut kammiovärinä (0,3 %) ja 3 potilaalla sydänpysähdys (0,5 %). Tutkijan arvion mukaan yksikään tapauksista ei liittynyt hoitoon.

Verivirtsaisuus

Yhdistettyjen tietojen analyysissä verivirtsaisuutta (kaikkia vaikeusasteita) havaittiin 18,8 %:lla potilaista annoksella 25 mg/m² (ks. kohta 5.1). Silloin kun sekoittavat syyt, kuten taudin eteneminen, mittaustekniset syyt, infektiot tai antikoagulantti-/tulehduskipu-/aspiriini-lääkitys, oli kirjattu, niitä todettiin melkein puolessa näistä tapauksista.

Muut laboratorioarvojen poikkeamat

Yhdistettyjen tietojen analyysissä gradus ≥ 3 anemian sekä lisääntyneen ASAT:n, ALAT:n ja bilirubiinin esiintyvyydet poikkeavien laboratorioarvojen perusteella olivat 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % ja 0,5 %.

Ruoansulatuselimistö

Koliittia (mukaan lukien enterokoliitti ja neutropeeninen enterokoliitti) ja gastriittia on havaittu. Ruoansulatuskanavan verenvuotoa, ruoansulatuskanavan perforaatiota ja ileusta (suolitukosta) on myös ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalisia pneumonia-/pneumoniittitapauksia ja interstitiaalisia keuhkosairautapauksia, joskus kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu. Tapausten yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riittä arviointiin) (ks. kohta 4.4).

Munuaiset ja virtsatiet

Sädehoidon myöhäisreaktiona ilmenevää kystiittiä, mukaan lukien hemorragista kystiittiä, on ilmoitettu melko harvoin.

Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2)

Muut erityisryhmät

Ikääntyneet

Kabatsitakselia eturauhassyöpätutkimuksissa annoksella 25 mg/m² saaneista 1 092 potilaasta 755 oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, joista 238 potilasta oli yli 75-vuotiaita. Seuraavia ei-hematologisia haittavaikutuksia raportoitiin ≥ 5 % yleisemmin potilailla, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia, verrattuna nuorempiin: väsymys (33,5 % vs. 23,7 %), astenia (23,7 % vs. 14,2 %), ummetus (20,4 % vs. 14,2 %) ja hengenahdistus (10,3 % vs. 5,6 %). Neutropenia (90,9 % vs. 81,2 %) ja trombositopenia (48,8 % vs. 36,1 %) olivat 5 % yleisempiä 65-vuotiailla tai vanhemmilla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Suurimat ikäryhmien väliset erot ilmoitetussa ilmaantuvuudessa olivat gradus ≥ 3 neutropeniassa (ilmaantuvuus 14 % suurempi ≥ 65 -vuotiailla potilailla kuin < 65 -vuotiailla) ja kuumeisessa neutropeniassa (ilmaantuvuus 4 % suurempi ≥ 65 -vuotiailla potilailla kuin < 65 -vuotiailla) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kabatsitakselille ei ole tunnettua vastalääkettä. Yliannostuksen odotettavissa olevat komplikaatiot ovat haittavaikutusten paheneminen kuten luuydinsuppressio ja ruuansulatuselimistön ongelmat. Yliannostustapauksessa potilas pitäisi pitää erikoistuneessa yksikössä ja tarkan valvonnan alaisena. Potilaille pitäisi antaa terapeutista G-CSF:ää mahdollisimman pian yliannostuksen huomaamisen jälkeen. Muuten on hoidettava oireiden mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD04

Vaikutusmekanismi

Kabatsitakseli on syöpälääke, jonka vaikutusmekanismi perustuu solujen mikrotubulusten toiminnan häirintään. Kabatsitakseli sitoutuu tubuliiniin ja edistää tubuliinin kerääntymistä mikrotubuluksiksi samalla, kun se estää niiden hajoamisen. Tämä johtaa mikrotubulusten stabilisoitumiseen johtaen solutoimintojen estoon mitosisissa ja interfaasissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabatsitakseli osoitti laaja-alaista kasvaimen kasvua ehkäisevää tehoa pitkälle edenneissä hiiriin istutetuissa ihmiskasvaimissa. Kabatsitakselilla on tehoa kasvaimissa, jotka ovat herkkiä dosetakselille. Lisäksi kabatsitakseli osoitti aktiivisuutta kasvainmalleissa, jotka eivät olleet herkkiä kemoterapialle, mukaan lukien dosetakselille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kabatsitakselin teho ja turvallisuus yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, kansainvälisessä, monikeskus-, faasin III tutkimuksessa (EFC6193) potilaille, joilla oli levinnyt, kastroaioresistentti eturauhassyöpä, joita oli aikaisemmin hoidettu dosetakselilla.

Kokonaiselossaoloaika oli tutkimuksen ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat etenemisvapaa elossaoloaika [PFS, progression free survival (aika tutkimukseen satunnaistamisesta taudin etenemiseen), prostataspesifisen antigeenin eli PSA-arvon nousu, kivun voimistuminen tai kuolema mistä syystä tahansa, huolimatta siitä mikä näistä tapahtui ensin], RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan arvioitu kasvainvaste, PSA-arvon nousu (määriteltynä ≥ 25 % kasvu tai > 50 % kasvu PSA-arvossa potilailla, joilla ei ollut vastetta hoitoon vs. oli vaste hoitoon), PSA-vaste (lasku seerumin PSA-tasoissa ainakin 50 %), kivun voimistuminen [määriteltynä McGill -Melzack-kysymyslomakkeen Present Pain Intensity (PPI) – kaavakeella ja Analgesic Score (AS)-kipulääkityspisteityksellä] sekä kipuvaste (määriteltynä kahta pistettä suurempa laskuna lähtötilanteen mediaanin PPI:stä ilman samanaikaista lisäystä kipulääkityspisteityksessä (AS) tai ≥ 50 % laskuna kipulääkkeiden käytössä verrattuna lähtötilanteen keskimääräiseen kipulääkityspisteitykseen (AS) ilman samanaikaista lisäystä kivussa).

Yhteensä 755 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m² kabatsitakselia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n=378) tai saamaan 12 mg/m² mitoksantronia laskimoon 3 viikon välein enintään 10 sykliä yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n=377).

Tähän tutkimukseen kuului yli 18-vuotiaita potilaita, joilla oli levinnyt, kastraatioresistentti eturauhassyöpä, joka oli joko RECIST-kriteereillä mitattavissa tai ei mitattavissa oleva sairaus, johon liittyi nousevat PSA-arvot tai uusien leesioden ilmaantuminen ja suorituskky 0-2 Eastern Cooperative Oncology Groupin (ECOG) määritelmän mukaan. Potilaiden neutrofiilitason piti olla $> 1\,500/\text{mm}^3$, verihiutaleiden $> 100\,000/\text{mm}^3$, hemoglobiinin $> 10\text{ g/dl}$, kreatiniinin $< 1,5 \times \text{ULN}$, kokonaisbilirubiinin $< 1 \times \text{ULN}$, ASAT ja ALAT $< 1,5 \times \text{ULN}$.

Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai oli ollut sydäninfarkti viimeisten 6 kuukauden aikana tai joiden sydämen rytmihäiriöt, angina pectoris ja/tai verenpaine ei ollut hallinnassa.

Hoitoryhmät olivat samankaltaiset taustatekijöiden, kuten iän, rodun ja suorituskyyvyn (0-2 ECOG:n mukaan) kesken. Kabatsitakseliryhmässä keski-ikä oli 68 vuotta, vaihteluväli (46-92) ja väestöryhmäjakauma oli 83,9 % kaukaasialaisia, 6,9 % aasialaisia/Kauko-Idästä, 5,3 % tummaihoisia ja 4 % muita.

Mediaani syklien määrä oli 6 kabatsitakseliryhmässä ja 4 mitoksantroniryhmässä. Tutkimuksen loppuun asti (10 sykliä) olleita potilaita oli 29,4 % kabatsitakseliryhmässä ja 13,5 % vertailuryhmässä.

Kokonaiselossaoloaika oli merkitsevästi pidempi kabatsitakseliryhmässä verrattuna mitoksantroniryhmään (15,1 kuukautta vs. 12,7 kuukautta vastaavasti) ja siihen liittyi 30 % kuoleman riskin alenema verrattuna mitoksantroniryhmään (ks. taulukko 3 ja kuva 1).

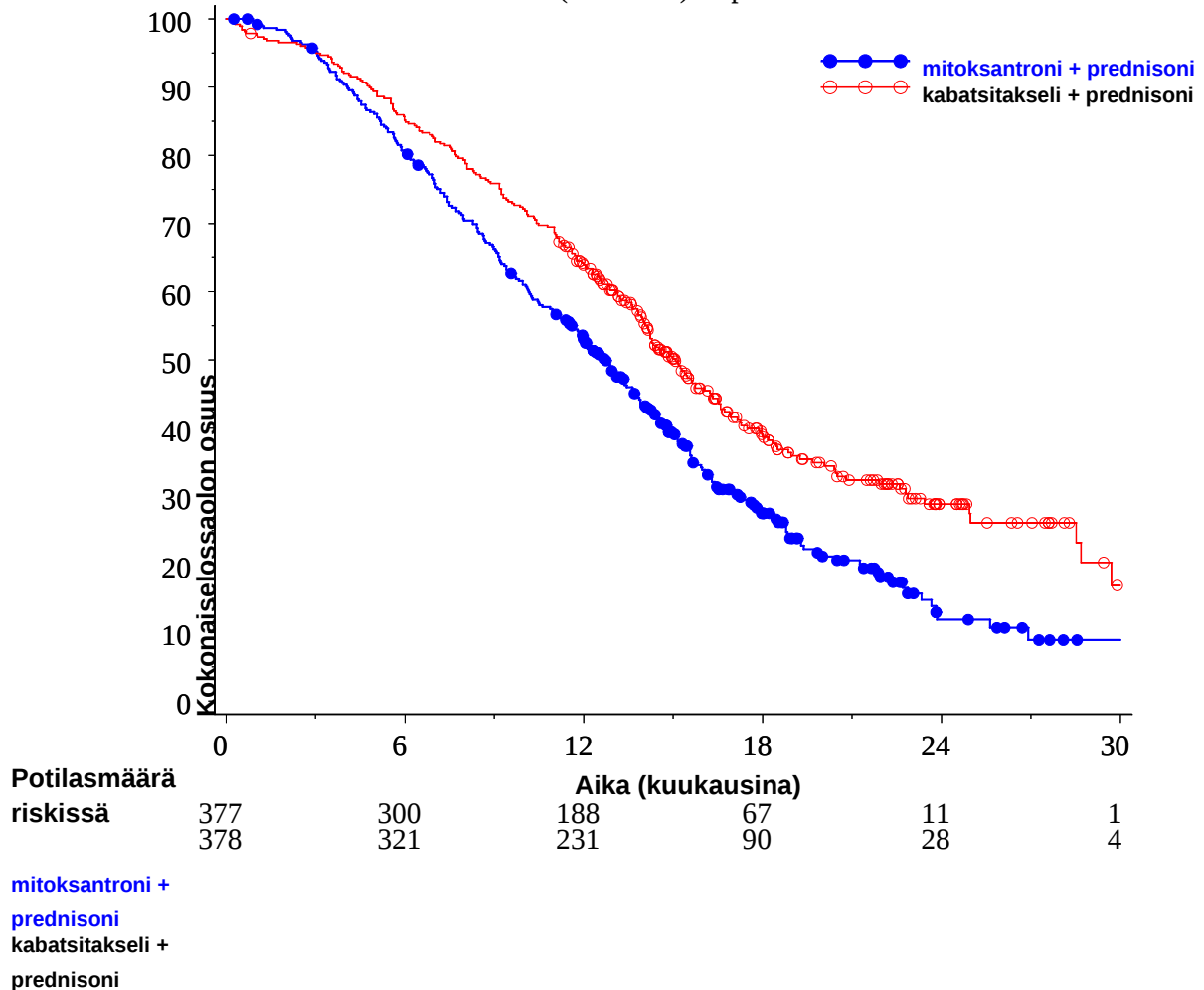
59 potilaan alaryhmä sai ennen hoitoa kumulatiivisen dosetakseliannoksen $< 225\text{ mg/m}^2$ (29 potilasta kuului kabatsitakseliryhmään ja 30 potilasta mitoksantroniryhmään). Kokonaiselossaoloajassa ei ollut merkittävää eroa potilasryhmien välillä (HR (95 %CI) 0,96 (0,49-1,86)).

Taulukko 3 – Kabatsitakselin tehokkuus EFC6193-tutkimuksessa levinnyttä, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa

	Cabazitaxel Accord + prednisoni n=378	mitoksantroni + prednisoni n=377
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolleiden potilaiden osuus (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Mediaani elossaoloaika (kuukausina) (95 % CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Riskisuhde (HR) ¹ (95 % CI)	0,70 (0,59-0,83)	
p-arvo	<0,0001	

¹HR (Hazard Ratio) arvioitu Coxin mallin mukaan; riskisuhde alle 1 suosii kabatsitakselia

Kuva 1: Kokonaiselossaoloaika (EFC6193) Kaplan Meierin mukaan



Kabatsitakseliryhmässä tautivapaa elossaoloaika (PFS) piteni verrattuna mitoksantroniryhmään, 2,8 (2,4-3,0) kuukautta vs. 1,4 (1,4-1,7) vastaavasti, HR (95 % CI) 0,74 (0,64-0,86), $p < 0,0001$.

Myös hoitovaste kasvaimeen 14,4 % (95 % CI: 9,6-19,3) oli merkitsevästi suurempi kabatsitakseliryhmän potilailla kuin mitoksantroniryhmän 4,4 % (95 % CI: 1,6-7,2), $p = 0,0005$.

PSA-arvoon liittyvät toissijaiset päätetapahtumat toteutuivat kabatsitakseliryhmässä. Aika PSA-arvon nousuun mediaani oli 6,4 kuukautta (95 % CI: 5,1-7,3) kabatsitakseliryhmän potilailla verrattuna mitoksantroniryhmän potilaisiin 3,1 kuukautta (95 % CI: 2,2-4,4), HR 0,75 kuukautta (95 % CI 0,63-0,90), $p=0,0010$. PSA-vaste sai 39,2 % kabatsitakseliryhmän potilaista (95 % CI: 33,9-44,5) vs. 17,8 % mitoksantroniryhmän potilaista (95 % CI: 13,7-22,0), $p = 0,0002$.

Ryhmien välillä ei ollut tilastollista eroa kivun etenemisessä ja kipuvasteessa.

Tehon kliinisesti hyväksyttävää vertailukelpoisuutta tavoittelevassa (non-inferiority), kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa, monikeskus-, faasin III tutkimuksessa (EFC11785) 1200 potilasta, joilla oli levinnyt kastroaioresistentti eturauhassyöpä, ja joita oli aiemmin hoidettu dosetakselia sisältävällä hoidolla, satunnaistettiin saamaan kabatsitakseliä joko annoksella 25 mg/m² (n=602) tai 20 mg/m² (n=598). Kokonaiselossaoloaika (OS) oli ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma.

Tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa osoittaessaan kabatsitakseliannoksen 20 mg/m² olevan yhtä hyvä kuin vertailuannos 25 mg/m² (ks. taulukko 4). Tilastollisesti merkitsevä suurempi prosenttiosuus potilaista ($p < 0,001$) sai vasteen PSA-arvoon 25 mg/m²-ryhmässä (42,9 %) verrattuna 20 mg/m²-ryhmään (29,5 %). Tilastollisesti merkitsevä PSA-arvon huononemisen riski oli suurempi potilailla, jotka saivat 20 mg/m²-annoksen verrattuna 25 mg/m²-annoksen saaneisiin (HR 1,195; 95 % CI: 1,025–

1,393). Toissijaisissa päätetapahtumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (tautivapaa elossaoloaika (PFS), kasvaimen ja kivun hoitovaste, kasvaimen kasvun ja kivun eteneminen sekä neljä FACT-P-kyselylomakkeen kohtaa).

Taulukko 1 Kokonaiselossaoloaika EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakseli 25 mg/m² -ryhmässä verrattuna kabatsitakseli 20 mg/m² -ryhmään (Intent-to-treat -analyysi) – tehokkuuden ensisijainen päätepiste

	CBZ20+PRED n=598	CBZ25+PRED n=602
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolemat, lkm (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Mediaani elossaoloaika (95 % CI) (kk)	13,4 (12,19–14,88)	14,5 (13,47–15,28)
Riskisuhde ^a		
vs. CBZ25+PRED	1,024	-
1-suuntainen 98,89 % UCI	1,184	-
1-suuntainen 95 % LCI	0,922	-

CBZ20=Kabatsitakseli 20 mg/m², CBZ25=Kabatsitakseli 25 mg/m², PRED=Prednisoni/Prednisoloni
CI=luottamusväli, LCI=luottamusvälin alaraja, UCI=luottamusvälin yläaraja

^a Riskisuhde arvioitiin käyttämällä Coxin suhteellista riskiregressioanalyysimallia. Riskisuhde < 1 osoittaa pienempää riskiä kabatsitakseliannokselle 20 mg/m² verrattuna annokseen 25 mg/m².

EFC11785-tutkimuksessa kabatsitakseliannokselle 25 mg/m² havaittu turvallisuusprofiili oli laadullisesti ja määrällisesti samanlainen kuin EFC6193-tutkimuksessa. EFC11785-tutkimus osoitti, että kabatsitakseliannoksen 20 mg/m² turvallisuusprofiili oli parempi.

Taulukko 5 - Yhteenveto kabatsitakseli 25 mg/m² -ryhmän turvallisuustiedoista verrattuna kabatsitakseli 20 mg/m² -ryhmään EFC11785-tutkimuksessa.

	CBZ20+PRED n=580	CBZ25+PRED n=595
Syklien lukumäärän mediaani/ hoidon keston mediaani	6/18 viikkoa	7/21 viikkoa
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden annosta laskettiin n (%)	20–15 mg/m ² : 58 (10,0 %) 15–12 mg/m ² : 9 (1,6 %)	25–20 mg/m ² : 128 (21,5 %) 20–15 mg/m ² : 19 (3,2 %) 15–12 mg/m ² : 1 (0,2 %)
Haittavaikutukset, kaikki vaikeusasteet^a (%)		
Ripuli	30,7	39,8
Pahoinvointi	24,5	32,1
Väsymys	24,7	27,1
Verivirtsaisuus	14,1	20,8
Astenia	15,3	19,7
Vähentynyt ruokahalu	13,1	18,5
Oksentelu	14,5	18,2
Ummetus	17,6	18,0
Selkäkipu	11,0	13,9
Kliininen neutropenia	3,1	10,9
Virtsatietulehdus	6,9	10,8

Perifeerinen sensorinen neuropatia	6,6	10,6
Makuhäiriö	7,1	10,6
Gradus $\geq$ 3 haittavaikutukset^b (%)		
Kliininen neutropenia	2,4	9,6
Kuumeinen neutropenia	2,1	9,2
Veriarvojen poikkeamat^c (%)		
Gradus $\geq$ 3 neutropenia	41,8	73,3
Gradus $\geq$ 3 anemia	9,9	13,7
Gradus $\geq$ 3 trombosytopenia	2,6	4,2

CBZ20=Kabatsitakseli 20 mg/m², CBZ25=Kabatsitakseli 25 mg/m², PRED=Prednisoni/Prednisoloni

a Haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet), joiden esiintyvyys on suurempi kuin 10 %

^a Gradus $\geq$ 3 haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on suurempi kuin 5 %

^b Perustuu laboratorioarvoihin

Prospektiivisessa, kansainvälisessä, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa ja avoimessa vaiheen IV tutkimuksessa (LPS14201/CARD-tutkimus) 255 potilasta, joilla oli metastaattinen, kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet missä tahansa järjestyksessä dosetakselia sisältävää hoitoa ja androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa (abirateronia tai entsalutamidia, ja tauti oli edennyt 12 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta), satunnaistettiin saamaan joko 25 mg/m² kabatsitakseli-valmistetta 3 viikon välein yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin 10 mg/vrk päivittäin suun kautta (n = 129) tai androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa (1 000 mg abirateronia kerran vuorokaudessa sekä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kaksi kertaa vuorokaudessa tai 160 mg entsalutamidia kerran vuorokaudessa (n = 126). Ensisijainen päätetapahtuma oli PCWG2-kriteerien (Prostate Cancer Working Group-2 -kriteerien) mukainen radiologisesti todennettu etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS). Toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika, etenemisvapaa elossaoloaika, PSA-vaste ja kasvainvaste. Taustatekijät ja sairauden ominaispiirteet olivat samankaltaiset eri hoitoryhmissä. Lähtötilanteessa kaikkien tutkittavien mediaani-ikä oli 70 vuotta, 95 %:lla tutkittavista ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ja Gleason-pistemäärän mediaani oli 8. Tutkittavista 61 % oli aiemmin saanut androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa dosetakselihoidon jälkeen.

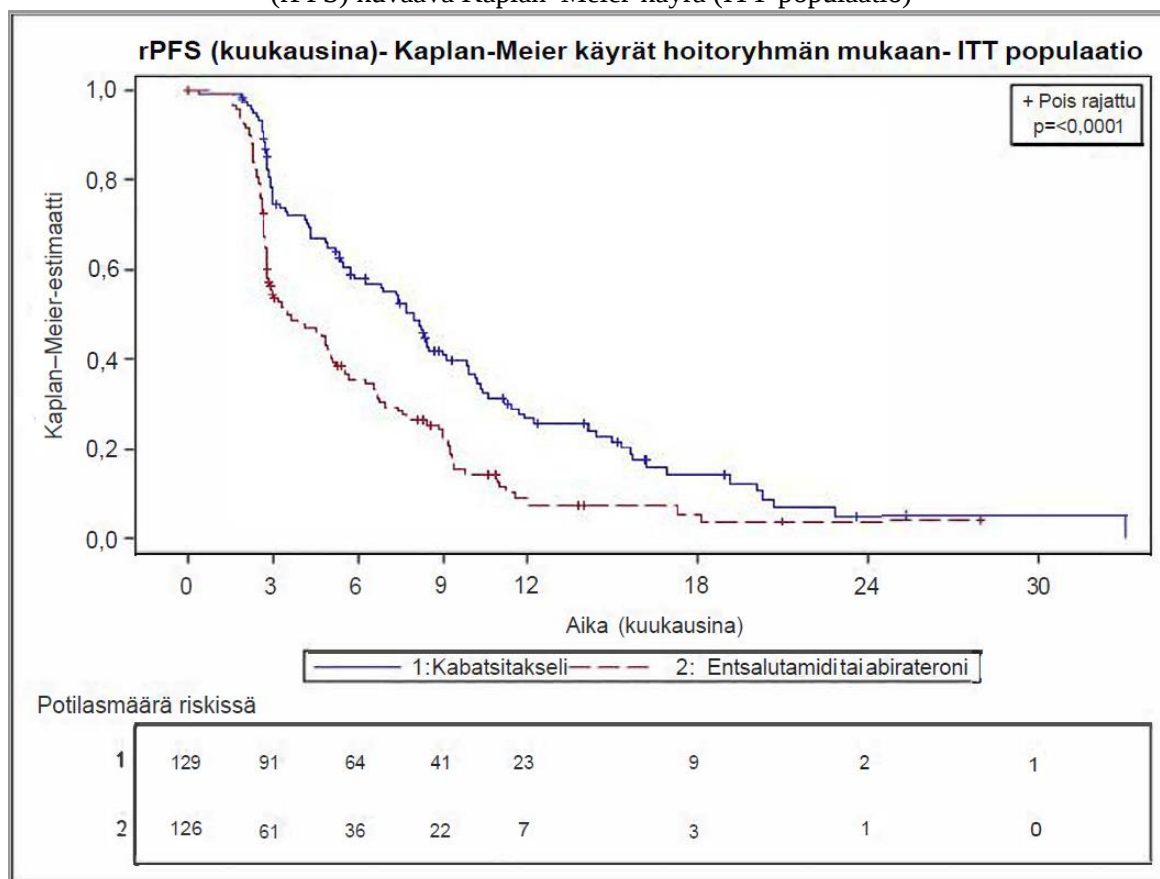
Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin: kabatsitakseli-valmistetta saaneilla rPFS oli merkitsevästi pidempi (8,0 kuukautta) kuin androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneilla (3,7 kuukautta), ja radiologisesti todennetun etenemisen riski oli 46 % pienempi kuin androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneilla (ks. taulukko 6 ja kuva 2).

Taulukko 6 – kabatsitakseli -hoidon teho CARD-tutkimuksessa metastastaista, kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla (Intent-to-treat-analyysi) – radiologisesti todennettu etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS)

	kabatsitakseli + prednisoni/prednisoloni + G-CSF n = 129	Androgeenireseptoriin vaikuttava hoito: abirateroni + prednisoni/prednisoloni tai entsalutamidi n = 126
Tapahtumien määrä tiedonkeruun päättymispäivänä (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
rPFS-ajan mediaani (kk) (95 % CI)	8,0 (5,7–9,2)	3,7 (2,8–5,1)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,54 (0,40–0,73)	
p-arvo ¹	< 0,0001	

¹stratifioitu log rank -testi, merkitsevyyden kynnyсарvo = 0,05

Kuva 2 – Ensijainen päätetapahtuma: Radiologisesti todennettua etenemisvapaata elossaoloaika (rPFS) kuvaava Kaplan–Meier-käyrä (ITT-populaatio)



Poikkiviivat tarkoittavat, että tietoja on rajattu pois.

Suunniteltujen, lähtötilanteen mukaisiin stratifiointitekijöihin perustuneiden rPFS-ajan alaryhmäanalyysien perusteella riskisuhteeksi saatiin 0,61 (95 % CI: 0,39–0,96) tutkittavilla, jotka olivat saaneet aiemmin androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa ennen dosetakselia, ja 0,48 (95 % CI: 0,32–0,70) potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa dosetakselin jälkeen.

Kabatsitakseli oli tilastollisesti parempi kuin androgeenireseptoriin vaikuttavat vertailuvalmisteet kaikkien alfavirheeltä suojattujen keskeisten toissijaisten päätetapahtumien suhteen. Näitä olivat kokonaiselossaoloaika (13,6 kuukautta kabatsitakseli -ryhmässä vs. 11,0 kuukautta androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, HR 0,64, 95 % CI: 0,46–0,89; $p = 0,008$), etenemisvapaa elossaoloaika (4,4 kuukautta kabatsitakseli -ryhmässä vs. 2,7 kuukautta androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, HR 0,52; 95% CI: 0,40–0,68), vahvistettu PSA-vaste (36,3 % kabatsitakseli -ryhmässä vs. 14,3 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, $p = 0,0003$), ja paras kasvainvaste (36,5 % kabatsitakseli -ryhmässä vs. 11,5 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä, $p = 0,0004$).

Kabatsitakseli -valmisteen annoksella 25 mg/m² CARD-tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan yhdenmukainen TROPIC- ja PROSELICA-tutkimuksissa todetun kanssa (ks. kohta 4.8). Gradus ≥ 3 -asteen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 53,2 % kabatsitakseli -ryhmässä ja 46,0 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Gradus ≥ 3 -asteen vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 31,7 % kabatsitakseli -ryhmässä ja 37,1 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, jotka lopettivat tutkimushoidon kokonaan haittatapahtumien vuoksi, oli 19,8 % kabatsitakseli -ryhmässä ja 8,1 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Niiden tutkittavien osuus, joilla ilmeni kuolemaan johtanut haittatapahtuma, oli 5,6 % kabatsitakseli -ryhmässä ja 10,5 % androgeenireseptoriin vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kabatsitakselin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa, käyttöaiheessa eturauhassyöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Kabatsitakselia arvioitiin avoimessa, monikeskus-, faasin 1/2 -tutkimuksessa, johon otettiin kaiken kaikkiaan 39 pediatria potilasta (iältään 4–18 vuotta tutkimuksen osassa faasi 1 ja 3–16 vuotta osassa faasi 2). Faasin 2 tutkimus ei osoittanut kabatsitakselin tehoa ainoana lääkkeenä pediatriassa väestössä uusiutuneen tai refraktäärin diffuusin aivosiltagliooman (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) eikä pahanlaatuisen gliooman (high grade glioma, HGG) hoidossa annoksella 30 mg/m².

5.2 Farmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi suoritettiin 170 potilaalla mukaan lukien potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia ($n = 69$), levinnyt rintasyöpä ($n = 34$) ja levinnyt eturauhasen syöpä ($n = 67$). Nämä potilaat saivat kabatsitakselia 10–30 mg/m² viikoittain tai 3 viikon välein.

Imeytyminen

Levinnyttä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ($n = 67$) $C_{\max}$ oli 226 ng/ml (variaatiokerroin (Coefficient of Variation, CV): 107 %) ja se saavutettiin yhden tunnin laskimonsisäisen kabatsitakseli 25 mg/m² infuusion lopussa ($T_{\max}$). AUC:n keskiarvo oli 991 ng.h/ml (CV: 34 %).

Suurta hajontaa ei havaittu suhteessa annokseen annettaessa 10 – 30 mg/m² potilaille, joilla oli edennyt kiinteä kasvain ($n = 126$).

Jakautuminen

Jakautumistilavuus (V_{ss}) oli 4870 l vakaassa tilassa (2640 l/m² potilaille, joiden mediaani-BSA oli

1,84 m²).

Kabatsitakseli sitoutui ihmisen seerumin proteiineihin 89-92 % *in vitro* ja oli saturoitumaton 50 000 ng/ml asti, mikä vastaa maksimipitoisuutta kliinisissä tutkimuksissa. Kabatsitakseli sitoutuu pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin (82,0 %) ja lipoproteiineihin (87,9 % HDL, 69,8 % LDL, ja 55,8 % VLDL). Veri-plasma-pitoisuuksien suhde ihmisveressä vaihteli 0,90-0,99 *in vitro* osoittaen, että kabatsitakseli jakautui tasaisesti vereen ja plasmaan.

Biotransformaatio

Kabatsitakseli metaboloituu laajasti maksassa (> 95 %), lähinnä CYP3A-isoentsyymien kautta (80 - 90 %). Kabatsitakseli on pääasiallinen yhdiste plasmassa ihmisen verenkierron. Plasmasta todettiin seitsemän metaboliittia (mukaan lukien 3 aktiivista metaboliittia O-demetylaatioista), joista päämetaboliitille altistuminen vastasi 5 % vaikuttavalle aineelle altistumisesta. Ihmisvirtsaan ja ulosteisiin erittyi noin 20 kabatsitakselin metaboliittia.

In vitro -tutkimusten perusteella on olemassa riski, että kabatsitakselin kliiniset pitoisuudet voivat estää lääkkeitä, jotka ovat CYP3A:n pääasiallisia substraatteja.

Kliininen tutkimus on kuitenkin osoittanut, että kabatsitakseli (annosteltuna 25 mg/m² kerta-annoksena yhden tunnin infuusiona) ei muuttanut midatsolaamin, CYP3A-tutkimussubstraatin, pitoisuutta plasmassa. Siten CYP3A-substraattien terapeuttisten annosten antamisella samaan aikaan kabatsitakselin kanssa ei odoteta olevan mitään kliinistä merkitystä.

Riski lääkkeitä vaikuttamisen estämisestä ei koske lääkkeitä, jotka ovat muiden CYP-entsyymien substraatteja (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 ja 2D6) eikä myöskään ole vaaraa, että kabatsitakseli indusoi lääkkeitä, jotka ovat CYP1A:n, CYP2C9:n ja CYP3A:n substraatteja. Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* varfariinin biotransformaatiota 7-hydroksivarfariiniksi CYP2C9:n kautta. Siten kabatsitakselilla ja varfariinilla ei odoteta olevan farmakokineettista yhteisvaikutusta *in vivo*.

Kabatsitakseli ei estänyt *in vitro* monilääkeresistenttejä proteiineja (Multidrug-Resistant Proteins (MRP)): MRP1 ja MRP2 tai orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja (Organic Cation Transporter (OCT1)). Kabatsitakseli esti P-glykoproteiinin (PgP) (digoksiini, vinblastiini), rintasyövälle resistenttien proteiinin (Breast-Cancer-Resistant-Proteins (BCRP)) (metotreksaatti) ja orgaanisten anionien kuljettajaproteiinipolypeptidien (Organic Anion Transporting Polypeptide OATP1B3 (CCK8)) kuljetuksen konsentraatioissa, jotka olivat ainakin 15-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina, kun taas OATP1B1:n (estradioli-17β-glukuronidi) kuljetuksen se esti konsentraatioissa, jotka olivat vain 5-kertaisia kliinisiin arvoihin verrattuina. Siksi yhteisvaikutuksen riski MRP:n, OCT1:n, PgP:n, BCRP:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa on epätodennäköinen *in vivo* annoksella 25 mg/m². Yhteisvaikutuksen riski OATP1B1:n kuljettajaproteiinien kanssa on mahdollista, varsinkin infuusion aikana (1 tunti) ja enintään 20 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Yhden tunnin aikana potilaille laskimoon annetun 25 mg/m² [¹⁴C]-kabatsitakseli-infuusion jälkeen noin 80 % annetusta annoksesta poistui 2 viikon kuluessa. Kabatsitakseli erittyy pääasiassa ulosteisiin useina metaboliitteina (76 % annoksesta) munuaisten kautta poistuvan kabatsitakselin ja sen metaboliittien vastatessa alle 4 % annoksesta (2,3 % muuttumattomana lääketeena virtsassa).

Kabatsitakselin plasmapuhdistuma oli suuri 48,5 l/h (26,4 l/h/m² potilaalle, jonka mediaani-BSA on 1,84 m²), ja sen terminaalivaiheen puoliintumisaika oli 95 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä 70 potilaalle, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia (57 potilasta oli 65-75-vuotiaita ja 13 yli 75-vuotiaita) ei havaittu iän vaikuttavan kabatsitakselin farmakokineetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Kabatsitakselin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole osoitettu.

Maksan vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu pääasiassa maksan metabolian kautta.

Tutkimus, jossa oli 43 maksan vajaatoimintaa sairastavaa potilasta, ei osoittanut lievän (kokonaisbilirubiini $> 1, \leq 1,5 \times$ normaaliarvon yläraja (ULN) tai ASAT $> 1,5 \times$ ULN) tai kohtalaisen (kokonaisbilirubiini $> 1,5, \leq 3,0 \times$ ULN) maksan vajaatoiminnan vaikuttavan kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurin siedetty kabatsitakseliannos (MTD) oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 20 mg/m^2 ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla 15 mg/m^2 .

Kolmella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ ULN) sairastavalla potilaalla havaittiin 39 %:n alenema puhdistumassa verrattuna lievää maksan vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin, mikä viittaa siihen, että vaikealla maksan vajaatoiminnalla on vaikutusta kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Suurinta siedettyä annosta (MTD) ei pystytty vahvistamaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Turvallisuus- ja siedettävyytietojen perusteella kabatsitakseliannosta on pienennettävä potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4). Cabazitaxel Accord on vasta-aiheinen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Kabatsitakseli poistuu vain vähän munuaisten kautta (2,3 % annoksesta).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi 170 potilaalle, joista 14 sairasti kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $30\text{--}50 \text{ ml/min}$) ja 59 sairasti lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $50\text{--}80 \text{ ml/min}$), osoitti, että lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi kabatsitakselin farmakokinetiikkaan. Tämä vahvistettiin erillisessä vertailevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli kiinteä kasvain ja normaali munuaisten toiminta (8 potilasta), kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (8 potilasta) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (9 potilasta), ja jotka saivat useita kabatsitakselisyklejä laskinmonsisäisinä kertainfuusioina, joissa annos oli enintään 25 mg/m^2 .

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koirista, joille on annosteltu kerta-annos, 5 päivän ajan tai viikottain kliinisiä pitoisuuksia pienempiä hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla, kuten maksan arteriolaarisella/periarteriolaarisella nekroosilla, sappitiehäiden hyperplasialla ja/tai maksasolujen nekroosilla, voi olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.2).

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu rotista toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa annosteltaessa kliinisiä pitoisuuksia suurempia hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi silmähaitoilla, joissa linssin subkapsulaariset syyt turposivat/rappeutuivat, voi olla kliinistä merkitystä. Nämä haitat korjaantuivat osittain 8 viikon kuluessa.

Kabatsitakselilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kabatsitakseli ei indusoinut mutaatioita bakteerien mutaatiokokeessa (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen *in vitro* -kokeessa ihmisen lymfosyyteissä (se ei indusoinut rakenteellisia kromosomipoikkeamia, mutta se lisäsi polyploidisten solujen määrää) ja se indusoi mikrotumien määrän kasvua rottien *in vivo* -testissä. Nämä genotoksisuuslöydökset (jotka perustuvat aneugeeniseen mekanismiin) ovat kuitenkin ominaisia yhdisteen farmakologiselle vaikutukselle (tubuliinin depolymerisaation estäminen).

Kabatsitakseli ei vaikuttanut urosrottien parittelukykyyn tai hedelmällisyyteen. Toistettujen annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin kuitenkin rakkularauhasen rappeutumista ja siemenjohtimen surkastumista rotilla ja kivesten rappeutumista (minimaalinen epiteelisolujen nekroosi lisäkiveksessä)

koirilla. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisiä pitoisuuksia vastaaville tai sitä pienemmille annoksille kabatsitakselia.

Kabatsitakseli oli toksinen alkioille/sikiöille annosteltuna naarasrottien laskimoon kerran päivässä raskauspäivien 6-17 ajan. Tällä oli yhteys toksisuuteen emoille ja se johti sikiöiden kuolemiin ja sikiöiden keskimääräisen painon laskuun liittyneenä luurangon kehityksen viivästymiseen. Eläimet altistettiin ihmisten kliinisiä pitoisuuksia pienemmille annoksille kabatsitakselia. Kabatsitakseli kulkeutui rottien istukan seinämän lävitse.

Kabatsitakseli ja sen metaboliitit erittyivät rottien rintamaitoon 1,5 % pitoisuudeksi asti annetusta annoksesta 24 tunnin aikana.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnin mukaan kabatsitakselin käyttö ei aiheuta merkittävää riskiä vesistöille (ks. kohta 6.6 käyttämättömän lääkevalmisteen hävittäminen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Sitruunahappo
Vedetön etanoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Älä käytä PVC-infuusiopusseja tai polyuretaani-infuusiolaitteita infuusion valmistamisessa tai sen annostelussa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
3 vuotta

Avaamisen jälkeen

Injektiopullo on kertakäyttöinen ja käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Lopullisen laimennuksen jälkeen infuusiopussissa tai -pullossa

Infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) sisältäen 1 tunnin infuusioajan ja 48 tuntia jääkaapissa sisältäen 1 tunnin infuusioajan.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2 °C – 8 °C:een lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys avaamisen ja laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

3 ml konsentraattia 6 ml:n kirkkaassa lasisessa (tyyppi I) putkimaisessa injektiopullossa, jonka teflonkalvolla päällystetty 20 mm:n harmaa silikonoitu kumitulppa (tyyppi I) on suljettu violetilla muovisella sinetillä suojatulla alumiinikorkilla.

Jokainen kotelo sisältää yhden kertakäyttöisen injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kabatsitakselia saa käsitellä ja annostella vain syöpälääkkeiden antoon perehtynyt henkilökunta. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä lääkevalmistetta. Kuten kaikkia syöpälääkkeitä, kabatsitakseli-liuosta on käsiteltävä ja se on valmistettava varoen, ottaen huomioon käytettävät välineet, henkilökohtaiset suojavälineet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat. Jos kabatsitakseli-liuos joutuu ihon kanssa kosketuksiin minkä tahansa valmisteluvaiheen aikana, pese kohta välittömästi vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee limakalvoille, pese kohta välittömästi vedellä.

Valmistelu laskimoon antoon

ÄLÄ käytä yhdessä muiden eri kabatsitakselipitoisuuksia sisältävien kabatsitakselivalmisteiden kanssa. Cabazitaxel Accord sisältää 20 mg/ml kabatsitakselia (annettava määrä vähintään 3 ml). Injektiopullo on kertakäyttöinen ja käytettävä välittömästi. Hävitä käyttämätön liuos. Määrätyn annoksen antamiseen voidaan tarvita useampi kuin yksi Cabazitaxel Accord -injektiopullo.

Laimennus infuusioliuoksen valmistamista varten on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.

Infuusioliuoksen valmistelu

Vaihe 1

Vedä aseptisesti neulalla varustettuun mittaruiskuun tarvittava tilavuus Cabazitaxel Accord -valmistetta (joka sisältää 20 mg/ml kabatsitakselia). Esimerkiksi 45 mg:n annos kabatsitakselia vastaa 2,25 ml:aa Cabazitaxel Accord -valmistetta.



Konsentraatti 20 mg/ml

Vaihe 2

Injisoi annos steriiliin 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-infusioliuosta sisältävään pakkaukseen, joka ei sisällä PVC-muovia. Infuusioliuoksen pitoisuuden on oltava välillä 0,10 mg/ml – 0,26 mg/ml.

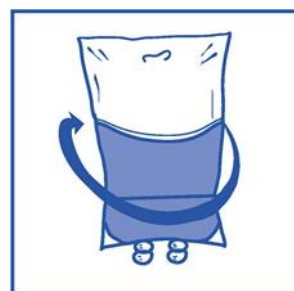


Tarvittava määrä konsentraattia

5-prosenttinen glukoosiliuos tai 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-infusioliuos

Vaihe 3

Poista ruisku ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö käsin heiluriliikkeellä. Infuusioliuos on kirkas väritön liuos.



Vaihe 4

Kuten kaikki parenteraaliset liuokset, käyttövalmis infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Koska infuusioliuos on ylikyllästetty, se voi kiteytyä ajan kuluessa. Tällöin liuosta ei saa käyttää vaan se on hävitettävä.



Infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Käytettäväksi aiotun tuotteen säilytysaika voi kuitenkin olla pidempi kohdassa 6.3 mainituissa erityistapauksissa.

Annosteluun suositellaan letkunsisäisen 0,22 mikrometrin huokoskoon suodatinta (0,2 mikrometrin huokoskoko on myös hyväksyttävä).

Älä käytä PVC:stä valmistettuja infuusionestepakkauksia tai polyuretaanista valmistettuja infuusiolaitteita kabatsitakselin valmistukseen tai annosteluun.

Kabatsitakselia ei saa sekoittaa muiden kuin tässä erikseen mainittujen lääkeaineiden kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1448/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. elokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24/05/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Kreikka

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
kabatsitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg kabatsitakselia.
Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää 60 mg kabatsitakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää
polysorbaatti 80
sitruunahappo
etanoli

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

3 ml = 60 mg
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön
Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Lue pakkausselosteesta laimennetun liuoksen kestoajasta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1448/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI INJEKTIOPULLOON**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml steriili konsentraatti
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKÖINÄ

3 ml = 60 mg

6. MUUTA

SYTOSTAATTI

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten kabatsitakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Cabazitaxel Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Cabazitaxel Accord -valmistetta
3. Miten Cabazitaxel Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cabazitaxel Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cabazitaxel Accord on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeesi nimi on Cabazitaxel Accord. Sen yleisnimi on kabatsitakseli. Se kuuluu syövän hoidossa käytettävien taksaanien lääkeryhmään.

Cabazitaxel Accord -valmistetta käytetään aikuisille aiemmasta kemoterapiasta huolimatta etenevän eturauhassyövän hoitoon. Se pysäyttää syöpäsolujen kasvun ja jakautumisen.

Hoitoosi kuuluu myös päivittäinen suun kautta otettava kortikosteroidilääke (prednisoni tai prednisoloni). Pyydä lääkäriltäsi tietoja tästä toisesta lääkkeestä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Cabazitaxel Accord -valmistetta

Älä käytä Cabazitaxel Accord -valmistetta jos

- olet allerginen (yliherkkä) kabatsitakselille, muille taksaaneille tai polysorbaatti 80:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- valkosolujesi määrä on liian alhainen (neutrofiilimäärä on $1500/\text{mm}^3$ tai vähemmän)
- sinulla on vaikea maksan toimintahäiriö
- olet äskettäin saanut tai olet kohta saamassa keltakuumerokotteen.

Sinulle ei pidä antaa Cabazitaxel Accord -valmistetta, jos yksikin edellä mainituista seikoista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärisi kanssa ennen Cabazitaxel Accord -valmisteen saamista.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista Cabazitaxel Accord -hoitoa veriarvoistasi määritetään, ovatko verisolumääräsi riittävän korkeat ja maksa- ja munuaistoiminnot riittävät Cabazitaxel Accord -hoidon saamiseksi.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos:

- sinulla on kuumetta. Cabazitaxel Accord -hoidon aikana valkosolujesi määrä todennäköisesti laskee. Lääkärisi seuraa veriarvojasi ja yleiskuntoasi infektioiden varalta. Hän saattaa määrätä sinulle veriarvoja ylläpitävän lääkityksen. Henkilöille, joiden verisolujen määrä on pieni, saattaa

kehittyä hengenvaarallisia infektiota. Infektioiden varhaisimpiin oireisiin kuuluu kuume, joten jos sinulla on kuumetta, kerro lääkärillesi siitä välittömästi.

- sinulla on joskus ollut allergioita. Cabazitaxel Accord -hoito saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.
- sinulla on vaikea ja pitkäaikainen ripuli, tunnet itsesi huonovointiseksi (pahoinvointi) tai oksentelet. Kaikista näistä oloiloista saattaa seurauksena olla vakava nestehukka. Saatat tällöin tarvita lääkärin hoitoa.
- kätesi tai jalkasi ovat tunnottomat, niitä pistelee, polttee tai niiden tuntoaisti on heikentynyt.
- sinulla on verenvuotoa suolistossa, ulosteesi väri on muuttunut tai sinulla on mahakipua. Jos verenvuoto tai kipu on vaikeaa, lääkärisi lopettaa Cabazitaxel Accord -hoidon, koska Cabazitaxel Accord voi lisätä verenvuodon riskiä tai reikien muodostumista suolen seinämään.
- sinulla on munuaisongelmia.
- sinulla ilmenee ihon ja silmien keltaisuutta, virtsan tummumista, vaikeaa pahoinvointia tai oksentelua, sillä ne saattavat olla maksaongelmien merkkejä.
- huomaat, että päivittäisen virtsasi määrä on suurentunut tai pienentynyt merkittävästi.
- sinulla on verta virtsassa.

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua, keskustele niistä lääkärisi kanssa välittömästi. Lääkärisi saattaa pienentää Cabazitaxel Accord -annosta tai lopettaa hoidon.

Muut lääkevalmisteet ja Cabazitaxel Accord

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Syynä tähän pyyntöön on se, että tietyt lääkkeet voivat muuttaa Cabazitaxel Accord -valmisteen vaikutusta tai Cabazitaxel Accord voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Näihin lääkkeisiin kuuluvat:

- ketokonatsoli, rifampisiini (infektioihin)
- karbamatsiini, fenobarbitaali tai fenytoiini (kouristuskohtauksiin)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste masennukseen ja muihin tiloihin)
- statiinit (esim. simvastatiini, lovastatiini, atorvastatiini, rosuvastatiini tai pravastatiini) (veren kolesterolin vähentämiseen)
- valsartaani (korkeaan verenpaineeseen)
- repaglinidi (diabetekseen).

Keskustele lääkärisi kanssa ennen rokotteiden ottamista Cabazitaxel Accord -hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Cabazitaxel Accord -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille.

Käytä kondomia yhdyntän aikana, jos puoliso on raskaana tai hänen on mahdollista tulla raskaaksi. Cabazitaxel Accord -valmistetta saattaa olla siemennesteessä ja se voi vaikuttaa sikiöön. Sinua neuvotaan pidättäytymään saattamasta naista raskaaksi hoidon aikana ja neljä kuukautta hoidon loppumisen jälkeen sekä hankkimaan neuvoja siemennesteen talteenottamisesta ennen hoidon aloittamista, sillä Cabazitaxel Accord saattaa muuttaa miehen hedelmällisyyttä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat tuntea väsymystä ja huimausta saadessasi tätä lääkettä. Tässä tapauksessa älä aja äläkä käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi paremmaksi.

Cabazitaxel Accord sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 1185 mg alkoholia (etanolia) per annos, joka vastaa 395 mg/ml.

Alkoholimäärä annoksessa vastaa 30 ml:aa olutta tai 12 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä alkoholimäärällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin tai

nuoriin, eivätkä vaikutukset lapsiin todennäköisesti ole havaittavia.

Pienillä lapsilla saattaa esiintyä joitain vaikutuksia, kuten uneliaisuutta.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytä muita lääkkeitä. Jos olet raskaana tai imetät, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

3. Miten Cabazitaxel Accord -valmistetta käytetään

Käyttöohjeet

Sinulle annetaan allergialääkkeitä allergiareaktion riskin vähentämiseksi, ennen kuin saat Cabazitaxel Accord -valmistetta.

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Cabazitaxel Accord -valmistetta.
- Cabazitaxel Accord on valmistettava (laimennettava) ennen sen antoa. Tässä pakkausselosteessa on käytännön tietoa Cabazitaxel Accord -valmisteen käsittelystä ja annostelusta lääkäreille, sairaanhoitajille ja farmaseuteille.
- Cabazitaxel Accord annetaan tiputuksessa (infuusio) laskimoon (laskimonsisäinen anto) sairaalassa noin tunnin ajan.
- Hoitoosi kuuluu myös päivittäinen suun kautta otettava kortikosteroidilääke (prednisoni tai prednisoloni).

Kuinka paljon ja kuinka usein lääkettä annetaan

- Normaaliannos riippuu kehosi pinta-alasta. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m²) ja päättää tarvitsemasi annoksen.
- Saat normaalisti yhden infuusion joka kolmas viikko.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkärisi tulee keskustelemaan kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittämään hoitosi mahdolliset riskit ja hyödyt.

Ota yhteyttä lääkäriisi välittömästi, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- kuume (lämpöä). Tämä on yleistä (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- vaikea nestehukka (kuivuminen). Tämä on yleistä (voi ilmetä alle 1 henkilöllä 10:stä). Tämä saattaa tapahtua, jos sinulla on vaikea tai pitkittynyt ripuli, kuume tai voit pahoin (oksentelet).
- vaikea tai jatkuva mahakipu, joka voi ilmaantua, jos sinulla on reikä mahassa, ruokatorvessa tai suolistossa (ruoansulatuskanavan puhkeaminen). Tämä voi johtaa kuolemaan.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro lääkärillesi välittömästi.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (voi ilmetä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- vähentynyt punasolujen (anemia) tai valkosolujen määrä (joita tarvitaan infektioiden torjumisessa)
- vähentynyt verihiutaleiden määrä (jonka seurauksena on kasvanut verenvuodon riski)
- ruokahalun väheneminen (anoreksia)
- vatsavaivat, kuten huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ummetus
- selkäkipu
- verta virtsassa
- väsymys, heikkous ja energianpuute.

Yleiset (voi ilmetä alle 1 henkilöllä 10:stä):

- makuaistin muutokset
- hengenahdistus
- yskä
- vatsa-alueen kivut
- väliaikainen hiustenlähtö (useimmissa tapauksissa hiustenkasvu korjaantuu normaaliksi)
- nivelkipu
- virtsatietulehdus
- veren valkosolujen vähyys, johon liittyy kuume ja infektio
- tunnottomuus, pistely tai polttava tunne käsissä tai jaloissa tai tuntoaistin heikkeneminen
- heitehuimaus
- päänsärky
- verenpaineen nousu tai lasku
- epämukava tunne vatsassa, närästys tai röyhtäily
- vatsakipu
- peräpukamat
- lihaksien nykiminen
- kivulias virtsaaminen tai virtsaamispakko
- virtsan karkailu
- munuaissairaus tai -vaivat
- suun tai huulien haavaumat
- infektiot tai infektioriski
- korkea verensokeri
- unettomuus
- sekavuus
- levottomuus
- epänormaalit tuntemukset, tunnottomuus tai kipu käsissä ja jaloissa
- tasapaino-ongelmat
- nopea tai epätasainen sydämen rytmi
- jalan tai keuhkon veritulppa
- ihon punastumisen
- suun tai nielun kipu
- peräsuolen verenvuoto
- lihasvaivat, särky, heikkous tai kipu
- jalkojen tai säärien turvotus
- kylmänväreet
- kynsisairaus (kynsien värin muuttuminen; kynsiä saattaa irrota).

Melko harvinaiset (voi ilmetä alle 1 henkilöllä 100:sta):

- matala veren kalium
- korvien soiminen
- ihon kuumotus
- ihon punaisuus
- virtsarakkotulehdus, joka voi ilmaantua, kun virtsarakko on aiemmin altistunut sädehoidolle (sädehoidon myöhäisreaktiona ilmenevä kystiitti).

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- interstitiaalinen keuhkosairaus (keuhkotulehdus, joka aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cabazitaxel Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamisen jälkeen

Injektiopullo on kertakäyttöinen ja käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Lopullisen laimennuksen jälkeen infuusiopussissa tai -pullossa

Infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia huoneenlämmössä (15 °C–30 °C) sisältäen 1 tunnin infuusioajan ja 48 tuntia jääkaapissa sisältäen 1 tunnin infuusioajan.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2 °C–8 °C:een lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cabazitaxel Accord sisältää

Vaikuttava aine on kabatsitakseli. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg kabatsitakselia. Yksi 3 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 60 mg kabatsitakselia.

Muut aineet ovat polysorbaatti 80, sitruunahappo ja vedetön etanoli (ks. kohta 2 ”Cabazitaxel Accord sisältää alkoholia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Cabazitaxel Accord on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas väritön, vaaleankeltainen tai ruskeankeltainen liuos.

Se toimitetaan kertakäyttöisenä injektiopullona, jossa on annettava tilavuus 3 ml konsentraattia 6 ml:n kirkkaassa lasisessa injektiopullossa.

Pakkauskoko:

Kukin kotelo sisältää yhden kertakäyttöisen injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6^a planta, Barcelona,

08039 Barcelona, Espanja

Valmistaja

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040, Espanja

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Lutomierska 50, Pabianice, 95-200

Puola

Accord Healthcare B.V

Winthontlaan 200, UTRECHT, 3526KV Paola

Alankomaat

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens, Lamia, Schimatari, 32009, Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {05/2022}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille.

KÄYTÄNNÖN TIETOA LÄÄKÄREILLE JA TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml INFUUSIOKONSENTRAATIN LIUOSTA VARTEN VALMISTAMISESTA, ANTAMISESTA JA KÄSITTELYSTÄ

Tämä tieto täydentää käyttäjille tarkoitettuja kohtia 3 ja 5.

On tärkeää, että luet tämän kohdan kokonaan, ennen kuin aloitat infuusioliuoksen valmistamisen.

Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkettä ei saa sekoittaa muiden kuin laimentamista varten tarkoitettujen lääkkeiden kanssa.

Kesto aika sekä säilytykseen liittyvät varotoimet

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml infuusiokonsentraatin pakkaus

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Aukaisemisen jälkeen

Injektiopullo on kertakäyttöinen ja käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Lopullisen laimennuksen jälkeen infuusiopussissa tai -pullossa

Infuusioliuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia huoneenlämmössä (15 °C–30 °C) (tähän sisältyy yhden tunnin tiputusaika) ja 48 tuntia jääkaapissa (tähän sisältyy yhden tunnin tiputusaika).

Infuusioliuos on käytettävä välittömästi mikrobiologisista syistä. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti kestää pidempään kuin 24 tuntia 2 °C–8 °C:een lämpötilassa ellei laimennusta ole tehty valvotuissa, validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

Valmistukseen ja annosteluun liittyvät varotoimet

Kuten kaikkia syöpälääkkeitä, Cabazitaxel Accord -liuosta on käsiteltävä ja se on valmistettava varoen, ottaen huomioon käytettävät välineet, henkilökohtaiset suojavälineet (esim. käsineet) ja valmistukseen liittyvät toimintatavat.

Jos Cabazitaxel Accord -liuos joutuu ihon kanssa kosketuksiin minkä tahansa valmisteluvaiheen aikana, pese kohta välittömästi vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee limakalvoille, pese kohta välittömästi vedellä.

Cabazitaxel Accord -valmistetta saa käsitellä ja annostella vain syöpälääkkeiden antoon perehtynyt henkilökunta. Raskaana olevat työntekijät eivät saa käsitellä valmistetta.

Valmistus

ÄLÄ käytä yhdessä muiden eri kabatsitakselipitoisuuksia sisältävien kabatsitakselivalmisteiden kanssa. Cabazitaxel Accord sisältää 20 mg/ml kabatsitakselia (annettava määrä vähintään 3 ml).

Injektiopullo on kertakäyttöinen ja käytettävä välittömästi. Hävitä käyttämätön liuos.

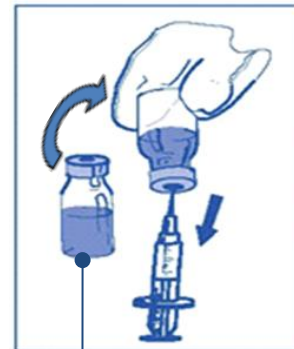
Määrätyn annoksen antamiseen voidaan tarvita useampi kuin yksi Cabazitaxel Accord -injektiopullo.

Infuusioliuoksen laimennus on tehtävä aseptisissa olosuhteissa.

Infuusioliuoksen laimennus

Vaihe 1

Vedä aseptisesti neulalla varustettuun mittaruiskuun tarvittava tilavuus Cabazitaxel Accord -valmistetta (joka sisältää 20 mg/ml kabatsitakselia). Esimerkiksi 45 mg:n annos kabatsitakselia vastaa 2,25 ml:aa Cabazitaxel Accord -valmistetta

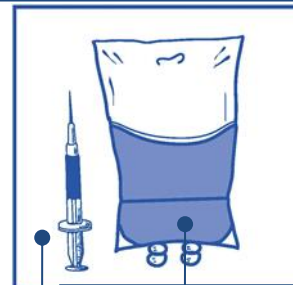


Konsentraatti 20 mg/ml

Vaihe 2

Injisoi annos steriiliin 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuosta sisältävään pakkaukseen, joka ei sisällä PVC-muovia.

Infuusioliuoksen pitoisuuden on oltava välillä 0,10 mg/ml – 0,26 mg/ml.

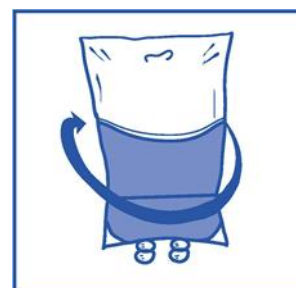


Tarvittava määrä konsentraattia

5-prosenttinen glukoosiliuos tai 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuos

Vaihe 3

Poista ruisku ja sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö käsin heiluriliikkeellä. Infuusioliuos on kirkas väritön liuos.



Vaihe 4

Kuten kaikki parenteraaliset liuokset, käyttövalmis infuusioliuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Koska infuusioliuos on ylikyllästetty, se voi kiteytyä ajan kuluessa. Tällöin liuosta ei saa käyttää vaan se on hävitettävä.



Infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Ylempänä on tietoa **kestoajasta sekä säilytykseen liittyvistä varotoimista**.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Antotapa

Cabazitaxel Accord annetaan yhden tunnin kestoisena infuusiona.

Annosteluun suositellaan letkunsisäistä 0,22 mikrometrin huokoskoon suodatinta (0,2 mikrometrin huokoskoko on myös hyväksyttävä).

Älä käytä PVC:stä valmistettuja infuusionestepakkauksia tai polyuretaanista valmistettuja infuusiolaitteita Cabazitaxel Accord -valmisteen valmistukseen tai annosteluun.