

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Einn ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg cabazitaxel.  
Eitt 3 ml hettuglas af innrennslisþykkni inniheldur 60 mg cabazitaxel.

### Hjálparefni með þekktu verkun

Fullbúið lyfið inniheldur 395 mg/ml af vatnsfríu etanóli og því inniheldur hvert 3 ml hettuglas 1.185 mg af vatnsfríu etanóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft innrennslisþykkni).  
Innrennslisþykknið er tær, litlaus til fölgul eða gulbrúnleit lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Cabazitaxel Accord ásamt prednisóni eða prednisólóni er ætlað til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (castration resistant metastatic cancer) sem hafa verið meðhöndlaðir með lyfjum sem innihalda docetaxel (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun cabazitaxels skal bundin við sérdeildir þar sem sérþekking á notkun frumuskemmandi lyfja er fyrir hendi og lyfið skal eingöngu gefa undir eftirliti lækna sem hafa reynslu í krabbameinslyfjameðferð. Aðstaða og útbúnaður til meðferðar við alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eins og lágþrýstingi og berkjukrampa verða að vera til staðar (sjá kafla 4.4).

### Lyfjaforgjöf

Gefa skal ráðlagða lyfjaforgjöf í bláæð með eftirfarandi lyfjum að minnsta kosti 30 mínútum fyrir hverja cabazitaxel gjöf til að draga úr hættu á bráðaofnæmi og alvarleika bráðaofnæmis:

- andhistamín (dexklórfeníramín 5 mg eða dífenhýdramín 25 mg eða sambærileg lyf),
- barksterar (dexamethasón 8 mg eða sambærileg lyf) og
- H2-blokkar (ranitidín eða sambærileg lyf) (sjá kafla 4.4).

Ráðlagt er að veita fyrirbyggjandi lyfjameðferð við ógleði og lyfið má gefa til inntöku eða í bláæð eftir þörfum.

Meðan á meðferð stendur verður að tryggja að sjúklingurinn fái nægjanlegan vökva til að koma í veg fyrir fylgikvilla eins og nýrnabilun.

### Skammtar

Ráðlagður skammtur af cabazitaxeli er 25 mg/m<sup>2</sup> gefið sem innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti, ásamt daglegri inntöku 10 mg af prednisóni eða prednisólóni meðan á meðferð stendur.

### Skammtaaðlögun

Aðlaga skal skammta ef sjúklingar finna fyrir eftirfarandi aukaverkunum (Stigin vísa til CTCAE 4.0 [Common Terminology Criteria for Adverse Events]).

Tafla 1 – Ráðlögð skammtaaðlögun vegna aukaverkana hjá sjúklingum sem fá meðferð með cabazitaxeli.

Aukaverkanir	Breyting á skömmtun
Langvarandi $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæð (lengur en 1 viku) þrátt fyrir viðeigandi meðferð, þ. á m. G-CSF	Seinka meðferð þar til daufkyrningafjöldi er $>1.500$ frumur/ $\text{mm}^3$ , síðan minnka cabazitaxel skammt úr $25 \text{ mg/m}^2$ í $20 \text{ mg/m}^2$ .
Daufkyrningafæð sem fylgir hiti eða daufkyrningafæð ásamt sýkingu	Seinka meðferð þar til sjúklingur er á batavegi eða hefur náð bata og þar til daufkyrningafjöldi er $>1.500$ frumur/ $\text{mm}^3$ , síðan minnka cabazitaxel skammt úr $25 \text{ mg/m}^2$ í $20 \text{ mg/m}^2$ .
$\geq 3$ . stigs niðurgangur eða þrálátur niðurgangur þrátt fyrir viðeigandi meðferð, þ. á m. uppþátarmeðferð með vökva og blóðsöltum	Seinka meðferð þar til sjúklingur er á batavegi eða hefur náð bata, síðan minnka cabazitaxel skammt úr $25 \text{ mg/m}^2$ í $20 \text{ mg/m}^2$ .
$\geq 2$ . stigs úttaugakvilli	Seinka meðferð þar til sjúklingur er á batavegi, síðan minnka cabazitaxel skammt úr $25 \text{ mg/m}^2$ í $20 \text{ mg/m}^2$ .

Ef sjúklingar sem fá  $20 \text{ mg/m}^2$  skammt eru áfram með einhverja þessara aukaverkana má íhuga að minnka skammt í  $15 \text{ mg/m}^2$  eða hætta notkun cabazitaxels. Upplýsingar um sjúklinga sem fá minni skammt en  $20 \text{ mg/m}^2$  eru takmarkaðar.

#### *Samtímisnotkun annarra lyfja*

Forðast skal samtímisgjöf lyfja sem eru öflugir virkjar eða öflugir hemlar CYP3A. Hins vegar á að íhuga að minnka cabazitaxel skammta um 25% hjá sjúklingum sem þurfa samhliðagjöf öflugra CYP3A hemla (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Sjúklingar með skert lifrarstarfsemi*

Cabazitaxel umbrotar að miklu leyti í lifur. Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1$  til  $\leq 1,5$ -föld eðlileg efri mörk eða aspartat amínótransferasa (ASAT)  $>1,5$ -föld eðlileg efri mörk) á að minnka skammt cabazitaxels í  $20 \text{ mg/m}^2$ . Gæta skal varúðar við gjöf cabazitaxels og fylgjast náið með öryggi hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi.

Hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1,5$  til  $\leq 3,0$ -föld eðlileg efri mörk) var hámarksskammtur sem þóldist  $15 \text{ mg/m}^2$ . Ef meðferð hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi er fyrirhuguð á skammtur cabazitaxels ekki að vera stærri en  $15 \text{ mg/m}^2$ . Hinsvegar eru upplýsingar um verkun eftir þennan skammt takmarkaðar.

Ekki á að gefa Cabazitaxel Accord sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>3$ -föld eðlileg efri mörk) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Sjúklingar með skert nýrnastarfsemi*

Útskilnaður cabazitaxels um nýru er lítil. Ekki er þörf á að aðlaga skammt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem þurfa ekki blóðskilun. Vegna ástands og takmarkaðra fyrirbyggjandi upplýsinga um sjúklinga með lokastígnýrnabilun (kreatínínúthreinsun  $\text{CL}_{\text{CR}} < 15 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ ), skal gæta varúðar við meðhöndlun þessara sjúklinga og fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Aldraðir*

Engin sérstök skammtaaðlögun er ráðlögð þegar cabazitaxel er notað hjá öldruðum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

#### *Börn*

Notkun cabazitaxels á ekki við hjá börnum.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun cabazitaxels hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1).

#### Lyfjagjöf

Cabazitaxel Accord er til notkunar í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og gjöf lyfsins.

Ekki má nota innrennslispoka sem eru úr PVC eða vökvasett úr polyúrethani.

Ekki má blanda cabazitaxeli saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir cabazitaxeli, öðrum taxönum, pólýsorbati 80 eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Daufkyrningafjöldi minni en  $1.500/\text{mm}^3$ .
- Verulega skert lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>3$ -föld eðlileg efri mörk).
- Samhliðabólusetning með bóluefni við gulusótt (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Ofnæmisviðbrögð

Gefa skal öllum sjúklingum lyfjaforgjöf áður en meðferð með cabazitaxel innrennslis hefst (sjá kafla 4.2).

Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða, einkum við fyrsta og annað innrennslis. Ofnæmisviðbrögð geta komið fram innan mínútna eftir upphaf cabazitaxel innrennslis, því skal aðstaða og útbúnaður til meðferðar við lágþrýsting og berkjukrampa vera til staðar.

Verulegar aukaverkanir geta komið fyrir og geta m.a. verið útbreidd útbrot/roðapöt, lágþrýstingur og berkjukrampi. Við veruleg ofnæmisviðbrögð verður að stöðva samstundis meðferð með cabazitaxeli og hefja viðeigandi meðferð. Stöðva verður meðferð með cabazitaxeli hjá sjúklingum sem fá ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.3).

#### Beinmergsbæling

Beinmergsbæling getur komið fyrir og birtist sem daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð eða blóðfrumnafæð (sjá „Hætta á daufkyrningafæð“ og „Blóðleysi“ í kafla 4.4 hér á eftir).

#### Hætta á daufkyrningafæð

Sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með cabazitaxeli má veita fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), samkvæmt leiðbeiningum ASCO (American Society of Clinical Oncology) og/eða núgildandi leiðbeiningum sjúkrastofnana, til að draga úr eða til að hafa stjórn á fylgikvillum daufkyrningafæðar (daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða daufkyrningafæð með sýkingu). Íhuga skal fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF hjá sjúklingum með marga áhættuþætti (aldur  $>65$  ár, slæmt líkamsástand, fyrri saga um daufkyrningafæð með hita, víðtæk geislameðferð, slæmt næringarástand, eða aðrir alvarlegir sjúkdómar) sem gera sjúklinga móttækilegri fyrir auknum fylgikvillum langvarandi daufkyrningafæðar. Sýnt hefur verið fram á að notkun G-CSF dregur úr tíðni og alvarleika daufkyrningafæðar.

Daufkyrningafæð er algengasta aukaverkun cabazitaxels (sjá kafla 4.8). Vikulegt eftirlit með blóðkornafjölda er nauðsynlegt í fyrstu meðferðarlotu og eftir það fyrir sérhverja meðferðarlotu, svo hægt sé að aðlaga skammtinn ef nauðsynlegt reynist.

Minnka skal skammtinn ef fram kemur daufkyrningafæð með hita eða langvarandi daufkyrningafæð þrátt fyrir viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2).

Aðeins má hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum þegar daufkyrningafjöldi er aftur orðinn  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  (sjá kafla 4.3).

### Meltingarfæri

Einkenni eins og verkur og eymsli í kvið, hiti, þrálát hægðatregða, niðurgangur með eða án daufkyrningafæðar geta verið snemmkomnar vísbendingar um alvarlegar eiturverkanir á meltingarveg sem á að meta og meðhöndla fljótt. Nauðsynlegt getur verið að fresta eða hætta meðferð með cabazitaxeli.

### *Hætta á ógleði, uppköstum, niðurgangi og vökvaskorti*

Ef sjúklingar fá niðurgang eftir gjöf cabazitaxels má meðhöndla þá með hefðbundnum lyfjum við niðurgangi. Veita skal viðeigandi meðferð til að bæta upp vökvatap sjúklinga. Niðurgangur getur komið oftast fyrir hjá sjúklingum sem hafa fengið geislameðferð á kviðar- og grindarholi. Vökvaskortur er algengari hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri. Veita skal viðeigandi meðferð til að bæta upp vökvatap sjúklinga og til að fylgjast með og leiðrétta gildi blóðsalta í sermi, einkum kalíums. Nauðsynlegt getur verið að seinka meðferð eða minnka skammt ef um  $\geq 3$ . stigs niðurgang er að ræða (sjá kafla 4.2). Ef sjúklingar finna fyrir ógleði eða kasta upp má veita þeim meðferð með hefðbundnum lyfjum við ógleði.

### *Hætta á alvarlegum aukaverkunum á meltingarfæri*

Greint hefur verið frá blæðingu eða rofi í meltingarvegi, garnarstíflu, ristilbólgu, m.a. banvænum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cabazitaxeli (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum sem eru í mestri hættu á að fá fylgikvilla í meltingarvegi: Sjúklingar með daufkyrningafæð, aldraðir, þeir sem nota samhliða bólgueyðandi gigtarlyf, eru á blóðflöguhemjandi eða segavarnandi meðferð og sjúklingar með sögu um geislameðferð á grindarhol, sjúklingar með sjúkdóm í meltingarvegi, t.d. rof eða blæðingu í meltingarvegi.

### Úttaugakvilli

Komið hafa upp tilvik úttaugakvilla, útlægs skyntaugakvilla (t.d. náladofi, snertiskynstruflanir (dysaesthesias)) og útlægs hreyfitaugakvilla hjá sjúklingum sem fá cabazitaxel. Sjúklingum sem fá meðferð með cabazitaxeli skal ráðlagt að greina læknum frá því áður en meðferð er haldið áfram ef þeir fá einkenni taugakvilla t.d. verk, sviða, náladofa, dofa eða slappleika. Áður en sérhver meðferð hefst eiga læknar að meta hvort taugakvilli sé til staðar eða hafi versnað. Seinka skal meðferð þar til einkenni hafa dvínað. Minnka skal cabazitaxel skammt úr 25 mg/m<sup>2</sup> í 20 mg/m<sup>2</sup> ef um þrálátan  $\geq 2$ . stigs úttaugakvilla er að ræða (sjá kafla 4.2).

### Blóðleysi

Blóðleysi hefur komið upp hjá sjúklingum sem fá cabazitaxel (sjá kafla 4.8). Mæla skal blóðrauða og blóðkornaskil áður en meðferð með cabazitaxel er hafin og ef sjúklingar sýna einkenni blóðskorts eða blóðtaps. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum með blóðrauða < 10 g/dl og gera skal klínískt viðeigandi ráðstafanir.

### Hætta á nýrnabilun

Greint hefur verið frá nýrnasjúkdómum í tengslum við sýklasótt, verulegum vökvaskorti vegna niðurgangs, uppkasta og þvagteppuþvagfærakvilla. Nýrnabilun, þ.m.t. banvæn tilvik, hefur komið fram. Ef þetta kemur fyrir skal gera viðeigandi ráðstafanir til að greina orsök og veita sjúklingi öflugra meðferð.

Tryggja skal fullnægjandi vökvagjöf meðan á meðferð með cabazitaxeli stendur. Ráðleggja skal sjúklingnum að tilkynna samstundis sérhverja markverða breytingu á þvagmagni. Mæla á kreatínín í sermi í upphafi, í hvert sinn sem heildartalning blóðfrumna er gerð og þegar sjúklingur tilkynnir breytingu á þvagmagni. Hætta á cabazitaxel meðferð ef fram kemur einhver skerðing á nýrnastarfsemi eða nýrnabilun  $\geq 3$ . stigs CTCAE 4.0.

### Öndunarfæri

Greint hefur verið frá lungnabólgu/millivefslungnabólgu og millivefslungnasjúkdómi sem geta tengst banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8).

Hafa skal náíð eftirlit og hefja tafarlausa rannsókn á sjúklingum ef ný eða versnandi lungnaeinkenni koma fram og hefja viðeigandi meðferð. Mælt er með því að stöðva meðferð með cabazitaxel þar til

niðurstöður liggja fyrir. Bæta má ástandið ef stuðningsmeðferð er beitt sem fyrst. Meta skal vandlega ávinninginn af því að hefja aftur meðferð með cabazitaxel.

#### Hætta á hjartsláttartruflunum

Greint hefur verið frá hjartsláttartruflunum, í flestum tilvikum hraðtakti og gáttatifi (sjá kafla 4.8).

#### Aldraðir

Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$  ára) geta verið líklegri til að fá ákveðnar aukaverkanir þ. á m. daufkyrningafæð og daufkyrningafæð sem fylgir hiti (sjá kafla 4.8).

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Cabazitaxel Accord er ekki ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>3$ -föld eðlileg efri mörk (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1$  til  $\leq 1,5$ -föld eðlileg efri mörk eða ASAT  $>1,5$ -föld eðlileg efri mörk) á að minnka skammtinn (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Milliverkanir

Forðast skal samtímisgjöf öflugra CYP3A4 hemla þar sem þeir geta aukið þéttni cabazitaxels í plasma (sjá kafla 4.2 og 4.5). Ef samtímisgjöf öflugra CYP3A hemla er óhjákvæmileg skal fylgjast náið með eiturverkunum og íhuga skammtaminnkun cabazitaxels (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal samtímisgjöf öflugra CYP3A4 virkja þar sem þeir geta minnkað þéttni cabazitaxels í plasma (sjá kafla 4.2 og 4.5).

#### Hjálparefni

Lyfið inniheldur 1185 mg af alkóhóli (etanóli) í hverju hettuglasi, sem samsvarar 395 mg/ml. Magnið samsvarar allt að 30 ml bjórs eða 12 ml léttvíns í hverju hettuglasi.

Magn alkóhóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif hjá unglungum og fullorðnum, og ólíklegt er að áhrifa verði vart hjá börnum.

Vera má að einhver áhrif komi fram hjá ungum börnum, til dæmis syfja. Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð. Við meðgöngu og brjóstgjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef 60 mg skammtur af lyfinu væri gefinn fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg myndi útsetningin vera 17 mg/kg af etanóli, sem gæti hækkað alkóhólþéttni í blóði sem nemur u.þ.b. 2,8 mg/100 ml. Til samanburðar, ef fullorðinn einstaklingur drekkur eitt glas af léttvíni eða 500 ml af bjór, er líklegt að blóðþéttni alkóhóls verði u.þ.b. 50 mg/100 ml.

#### Getnaðarvarnir

Karlar ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð með cabazitaxeli lýkur (sjá kafla 4.6).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að cabazitaxel umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A (80-90%) (sjá kafla 5.2).

#### CYP3A hemlar

Endurtekin gjöf ketókónazóls (400 mg einu sinni á sólarhring) sem er öflugur CYP3A hemill minnkaði úthreinsun cabazitaxels um 20% sem jafngildir 25% hækkun á AUC. Því skal forðast samtímisgjöf öflugra CYP3A hemla (t.d. ketókónazól, ítrakónazól, klaritrómýcín, indinavír, nefazódón, nelfinavír, ritónavír, sakvínavír, telitrómýcín, vorikónazól) þar sem það getur aukið plasmaþéttni cabazitaxels (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samtímisgjöf aprepitants, sem er meðalöflugur CYP3A hemill, hafði engin áhrif á úthreinsun cabazitaxels.

### CYP3A virkjar

Endurtekin gjöf rifampíns (600 mg einu sinni á sólarhring) sem er öflugur CYP3A virkir jók úthreinsun cabazitaxels um 21% sem jafngildir 17% lækkun á AUC.

Því skal forðast samtímisgjöf öflugra CYP3A virkja (t.d. fenýtóín, karbamazepín, rifampín, rifabútín, rifapentín, fenóbarbital) þar sem það getur dregið úr plasmáþéttni cabazitaxels (sjá kafla 4.2 og 4.4). Jafnframt skulu sjúklingar forðast að taka jóhannesarjurt.

### Polýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir

Sýnt hefur fram á *in vitro* að cabazitaxel hamlar starfsemi polýpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP1B1)). Möguleg hættu er á milliverkunum við OATP1B1 hvarfefni (t.d. statín, valsartan og repaglínið), sérstaklega meðan á innrennsli stendur (1 klst.) og í allt að 20 mínútur eftir að innrennsli lýkur. Mælt er með því að 12 klst. líði frá gjöf OATP1B1 hvarfefna fyrir innrennsli og a.m.k. 3 klst. eftir innrennsli.

### Bólusetningar

Gjöf lifandi eða lifandi-veiklaðs bóluefnis hjá ónæmisbældum sjúklingum af völdum krabbameinslyfja getur valdið alvarlegum eða banvænum sýkingum. Forðast skal gjöf lifandi bóluefnis hjá sjúklingum sem fá meðferð með cabazitaxeli. Gefa má dauð eða óvirkjuð bóluefni; hinsvegar getur svörun við slíkum bóluefnum verið skert.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Getnaðarvarnir

Vegna hættu á eiturverkunum cabazitaxel á erfðafni (sjá kafla 5.3) ættu karlar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð með cabazitaxeli lýkur.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabazitaxel á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun við skammta sem hafa eiturverkun á móðurdýr (sjá kafla 5.3) og að cabazitaxel fer yfir fylgju (sjá kafla 5.3). Líkt og á við um önnur frumuskemmandi lyf getur cabazitaxel valdið fósturskaða þegar barnshafandi konur eru útsettar fyrir því.

Cabazitaxel er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

### Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi lyfjahvarfaupplýsingar hjá dýrum hafa sýnt að cabazitaxel og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk (sjá kafla 5.3).

### Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að cabazitaxel hafði áhrif á æxlunarkerfi hjá karlkyns rottum og hundum án nokkurra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3). Þegar lyfjafræðileg verkun taxana er höfð í huga, hugsanleg eituráhrif þeirra á erfðafni vegna mislittunarverkunar og áhrif nokkurra lyfja í þessum flokki á frjósemi í dýrarannsóknum, er samt sem áður ekki hægt að útiloka áhrif lyfsins á frjósemi karla.

Körlum sem eru meðhöndlaðir með cabazitaxeli er ráðlagt að leita ráða um varðveislu á sæði áður en meðferð hefst.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Cabazitaxel hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem það getur valdið þreytu og sundli. Sjúklingum skal ráðlagt að aka hvorki bíl né nota vélar ef þeir finna fyrir þessum aukaverkunum meðan á meðferð stendur.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggi cabazitaxels ásamt prednisóni eða prednisólóni hefur verið metið í 3 slembuðum, opnum samanburðarrannsóknum (TROPIC, PROSELICA og CARD) hjá alls 1.092 sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð og fengu meðferð með cabazitaxeli 25 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti. Miðgildi meðferðarlota með cabazitaxeli var 6 til 7.

Tíðnin úr safngreiningu þessara þriggja rannsókna er sýnd hér á eftir og í töflunni.

Algengustu aukaverkanirnar af öllum alvarleikastigum voru blóðleysi (99,0%), hvítfrumnafæð (93,0%), daufkyrningafæð (87,9%), blóðflagnafæð (41,1%), niðurgangur (42,1%), þreyta (25,0%) og þróttleysi (15,4%). Algengustu  $\geq 3$ . stigs aukaverkanirnar sem komu fram hjá a.m.k. 5% sjúklinga voru daufkyrningafæð (73,1%), hvítfrumnafæð (59,5%), blóðleysi (12,0%), daufkyrningafæð með hita (8,0%) og niðurgangur (4,7%).

Svipaður fjöldi sjúklinga sem fengu cabazitaxel hættu meðferðinni vegna aukaverkana í öllum þremur rannsóknunum (18,3% í TROPIC, 19,5% í PROSELICA og 19,8% í CARD). Algengustu aukaverkanirnar (> 1,0%) sem leiddu til þess að sjúklingar hættu meðferð með cabazitaxeli voru blóðmiga, þreyta og daufkyrningafæð.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru skráðar í töflu 2. samkvæmt líffæraflokkun og tíðniflokkun MedDRA kerfisins. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar skráðar í röð eftir alvarleika þar sem alvarlegasta aukaverkunin er skráð fyrst. Alvarleiki aukaverkana er flokkaður eftir stigum samkvæmt CTCA 4.0 ( $\geq 3$ . stig = G $\geq 3$ ). Tíðni er byggð á öllum stigum og skilgreind sem: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir og óeðlileg blóðgildi sem greint hefur verið frá við notkun cabazitaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni í safngreiningunni (n=1.092)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Öll stig n (%)			$\geq 3$ . stigs n (%)
		Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu/sýklasótt*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Sýklasóttarlost			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sýklasótt		13 (1,2)		13 (1,2)
	Húðbeðsbólga			8 (0,7)	3 (0,3)
	Þvagfærasýking		103 (9,4)		19 (1,7)
	Inflúensa		22 (2,0)		0
	Blöðrubólga		22 (2,0)		2 (0,2)
	Sýking í efri hluta öndunarveggar		23 (2,1)		0
	Ristill		14 (1,3)		0
	Candidasýking		11 (1,0)		1 (<0,1)
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð <sup>a</sup> *	950 (87,9)			790 (73,1)
	Blóðleysi <sup>a</sup>	1.073 (99,0)			130 (12,0)
	Hvítfrumnafæð <sup>a</sup>	1.008 (93,0)			645 (59,5)
	Blóðflagnafæð <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)
	Daufkyrningafæð með hita		87 (8,0)		87 (8,0)
Ónæmiskerfi	Ofurnæmi			7 (0,6)	0
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	192 (17,6)			11 (1,0)
	Vökvaskortur		27 (2,5)		11 (1,0)



Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Öll stign (%)			≥3. stign (%)
		Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	
	Blóðsykurshækkun		11 (1,0)		7 (0,6)
	Kalíumbrestur			8 (0,7)	2 (0,2)
Geðræn vandamál	Svefnleysi		45 (4,1)		0
	Kvíði		13 (1,2)		
	Rugl		12 (1,1)		2 (0,2)
Taugakerfi	Afbrigðilegt bragðskyn		64 (5,9)		0
	Truflanir á bragðskyni		56 (5,1)		0
	Útlægur taugakvilli		40 (3,7)		2 (0,2)
	Útlægur skyntaugakvilli		89 (8,2)		6 (0,5)
	Fjöлтаugakvilli			9 (0,8)	2 (0,2)
	Breytt húðskyn		46 (4,2)		0
	Skert snertiskyn		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Sundl		63 (5,8)		0
	Höfuðverkur		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Svefnhöfgi		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Settaugarbólga			9 (0,8)	1 (<0,1)
Augu	Tárubólga		11 (1,0)		0
	Aukin táraseyting		22 (2,0)		0
Eyru og vöndarhús	Eyrnasuð			7 (0,6)	0
	Svimi		15 (1,4)		1 (<0,1)
Hjarta*	Gáttatif		14 (1,3)		5 (0,5)
	Hraðtaktur		11 (1,0)		1 (<0,1)
Æðar	Lágbrýstingur		38 (3,5)		5 (0,5)
	Segamyndun í djúpbláæðum		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hábrýstingur		29 (2,7)		12 (1,1)
	Réttstöðulágbrýstingur			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Hitakóf		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Roði			9 (0,8)	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði		97 (8,9)		9 (0,8)
	Hósti		79 (7,2)		0
	Verkur í munni og koki		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Lungnabólga		26 (2,4)		16 (1,5)
	Lungnasegarek		30 (2,7)		23 (2,1)
Meltingarfæri	Niðurgangur	460 (42,1)			51 (4,7)
	Ógleði	347 (31,8)			14 (1,3)
	Uppköst	207 (19,0)			14 (1,3)
	Hægðatregða	202 (18,5)			8 (0,7)
	Kviðverkur		105 (9,6)		15 (1,4)
	Meltingartruflun		53 (4,9)		0
	Verkur ofarlega í kvið		46 (4,2)		1 (<0,1)
	Gyllinæð		22 (2,0)		0
	Vélindabakflæðis-sjúkdómur		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Blæðing frá endaparmi		14 (1,3)		4 (0,4)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Öll stign (%)			≥3. stign (%)
		Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	
	Munnþurrkur		19 (1,7)		2 (0,2)
	Þaninn kviður		14 (1,3)		1 (<0,1)
	Munnbólga		46 (4,2)		2 (0,2)
	Garnarstífla*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Magabólga			10 (0,9)	0
	Ristilbólga*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Rof í meltingarvegi			3 (0,3)	1 (<0,1)
	Blæðing í meltingarvegi			2 (0,2)	1 (<0,1)
Húð og undirhúð	Hárlos		80 (7,3)		0
	Húðþurrkur		23 (2,1)		0
	Roðapöt			8 (0,7)	0
	Naglaröskun		18 (1,6)		
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkir	166 (15,2)			24 (2,2)
	Liðverkir		88 (8,1)		9 (0,8)
	Verkur í útlimum		76 (7,0)		9 (0,8)
	Vöðvakrampar		51 (4,7)		0
	Vöðvaþrautir		40 (3,7)		2 (0,2)
	Stoðkerfisverkur í brjósti		34 (3,1)		3 (0,3)
	Vöðvamáttleysi		31 (2,8)		1 (0,2)
	Verkir í síðu		17 (1,6)		5 (0,5)
Nýru og þvægfæri	Bráð nýrnabilun		21 (1,9)		14 (1,3)
	Nýrnabilun			8 (0,7)	6 (0,5)
	Þvaglátatregða		52 (4,8)		0
	Krampi í nýrnagöngum		14 (1,3)		2 (0,2)
	Blóð í þvagi	205 (18,8)			33 (3,0)
	Tíð þvaglát		26 (2,4)		2 (0,2)
	Vatnsnýra		25 (2,3)		13 (1,2)
	Þvagteppa		36 (3,3)		4 (0,4)
	Þvagleki		22 (2,0)		0
	Teppa í þvagleiðara			8 (0,7)	6 (0,5)
Æxlunarfæri og brjóst	Verkur í grindarholi		20 (1,8)		5 (0,5)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	333 (30,5)			42 (3,8)
	Þróttleysi	227 (20,8)			32 (2,9)
	Sótthiti		90 (8,2)		5 (0,5)
	Þjúgur í útlimum		96 (8,8)		2 (0,2)
	Bólga í slímhúðum		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Verkir		36 (3,3)		7 (0,6)
	Brjóstverkur		11 (1,0)		2 (0,2)
	Þjúgur			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Kuldahrollur		12 (1,1)		0
Lasleiki		21 (1,9)		0	
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		81 (7,4)		0
	Aukning ASAT		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Aukning transamínasa			7 (0,6)	1 (<0,1)

<sup>a</sup> samkvæmt rannsóknargildum

\* sjá ítarlegan kafla hér fyrir neðan

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Daufkyrningafæð og tengd klínísk tilvik*

Sýnt hefur verið fram á að notkun G-CSF lækkar tíðni og dregur úr alvarleika daufkyrningafæðar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tíðni  $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæðar samkvæmt rannsóknarniðurstöðum var breytileg eftir notkun G-CSF á bilinu 44,7% til 76,7% þar sem lægsta tíðnin var þegar fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF var veitt. Á sama hátt var tíðni  $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæðar með hita á bilinu 3,2% til 8,6%. Tilkynnt var um fylgikvilla daufkyrningafæðar (m.a. daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð ásamt sýkingu/sýklasótt og ristilbólgu vegna daufkyrningafæðar) sem í sumum tilvikum voru banvænir, hjá 4,0% sjúklinga við fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF og 12,8% hjá öðrum sjúklingum.

### *Hjartasjúkdómar og hjartsláttartruflanir*

Tilkynnt var um tilvik tengd hjarta hjá 5,5% sjúklinga í safngreiningunni þar af var 1,1% með  $\geq 3$ . stigs hjartsláttartruflanir. Tíðni hraðtakts með cabazitaxeli var 1,0% og þar af var minna en 0,1%  $\geq 3$ . stigs. Tíðni gáttatífs var 1,3%. Tilkynnt var um hjartabilun hjá 2 sjúklingum (0,2%), þar sem annar sjúklingurinn lést. Greint var frá sleglatífi sem leiddi til dauða eins sjúklings (0,3%) og hjartastopps hjá þremur sjúklingum (0,5%). Engin þessara tilvika voru talin tengjast að mati rannsóknarlæknisins.

### *Blóð í þvagi*

Tíðni blóðs í þvagi af öllum alvarleikastigum var 18,8% með 25 mg/m<sup>2</sup> í safngreiningunni (sjá kafla 5.1). Truflandi orsakir, ef skráðar, eins og versnun sjúkdóms, tækjabúnaður, sýking eða meðferð með segavarnandi lyfjum/bólguþvagi gegnigartilfjum/acetilsalicýlsýru voru staðfestar í allt að helmingi þessara tilvika.

### *Aðrar óeðlilegar rannsóknarniðurstöður*

Samkvæmt óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum úr safngreiningunni var tíðni  $\geq 3$ . stigs blóðleysis 12%, aukning ASAT 1,3%, aukning ALAT 1,0%, og aukning á bilirúbíni 0,5%.

### *Meltingarfæri*

Ristilbólga (þ.m.t. garnar- og ristilbólga og garnar- og ristilbólga með daufkyrningafæð) og magabólga hefur komið fyrir. Einnig hefur verið greint frá blæðingu í meltingarvegi, rofi í meltingarvegi og garnarstíflu (garnarteppu) (sjá kafla 4.4).

### *Öndunarfæri*

Greint hefur verið frá lungnabólgu/millivefslungnabólgu og millivefslungnasjúkdómi, stundum banvænum, en tíðni þeirra er ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirbyggjandi gögnum) (sjá kafla 4.4).

### *Nýru og þvagfæri*

Sjaldan hefur verið tilkynnt um blöðrubólgu sem viðbragð vegna geislameðferðar (radiation recall phenomenon), blæðandi blöðrubólga meðtalín.

## Börn

Sjá kafla 4.2

## Aðrir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Af þeim 1.092 sjúklingum, sem fengu meðferð með cabazitaxeli 25 mg/m<sup>2</sup> í rannsóknum á krabbameini í blöðruhálskirtli, voru 755 sjúklingar 65 ára eða eldri, þ. á m. 238 sjúklingar eldri en 75 ára. Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum öðrum en á blóð í tíðni sem var  $\geq 5\%$  hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga: þreyta (33,5% samanborið við 23,7%), þröttleysi (23,7% samanborið við 14,2%), hægðatregða (20,4% samanborið við 14,2%) og mæði (10,3% samanborið við 5,6%). Tíðni daufkyrningafæðar (90,9% samanborið við 81,2%) og blóðflagnafæðar (48,8% samanborið við 36,1%) var einnig 5% hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri eða hærri samanborið við hjá yngri sjúklingum. Tilkynnt var um  $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæð og

daufkyrningafæð með hita þar sem mestur munur var á tíðni hjá aldurshópunum (14% og 4% hærra hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára samanborið við sjúklinga  $< 65$  ára) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Ekkert þekkt mótefni er til við cabazitaxeli. Þau einkenni sem búist er við eftir ofskömmun eru versnun á aukaverkunum s.s. beinmergsbælingu og sjúkdómum í meltingarvegi.

Við ofskömmun skal vista sjúkling á sérstakri deild undir nánu eftirliti. Gefa skal sjúklingum meðferðarskammt af G-CSF eins fljótt og auðið er þegar ljóst er að um ofskömmun er að ræða. Veita skal viðeigandi meðferð við öðrum einkennum eins og þörf er á.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), taxön, ATC flokkur: L01CD04

#### Verkunarháttur

Cabazitaxel er æxlishefjandi lyf sem verkar með því að örva örpíplunet (microtubular network) í frumum. Cabazitaxel binst við túbúlín og stuðlar að tengingu túbúlíns inn í örpíplur og hindrar samtímis að þær sundrist, sem leiðir til stöðugleika örpípla sem hamlar mítósu og starfsemi frumunnar í millifasa.

#### Lyfhrif

Sýnt var fram á æxlishefjandi verkun á breiðu sviði við langt gengum æxlum í mönnum sem grædd voru í mýs. Cabazitaxel er virkt í docetaxel-næmum æxlum. Auk þess kom í ljós að cabazitaxel virkaði í æxlislíkönum sem voru ónæm fyrir krabbameinslyfjameðferð þ.m.t. docetaxeli.

#### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi cabazitaxels ásamt prednisóni eða prednisólóni var metið í slembaðri, opinni, alþjóðlegri, fjölsetra, III. stigs rannsókn (EFC6193 rannsókn) hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með lyfjum sem innhéldu docetaxel.

Heildarlifun var aðalendapunktur verkunar í rannsókninni.

Meðal annarra endapunkta voru lifun án versunar (progression free survival [PFS (metið sem tími frá slembun til versunar æxlis, versnun samkvæmt gildum sértæks mótefnavaka PSA (prostatic specific antigen), versnun verkja, eða dauðsfall af hvaða orsök sem er, hvað af þessu sem kom fyrst fyrir], æxlissvörunarhlutfall samkvæmt RECIST (response evaluation criteria in solid tumours), versnun samkvæmt PSA (skilgreint sem  $\geq 25\%$  hækkun hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð eða  $>50\%$  hjá þeim sem svöruðu), PSA svörun (lækkun PSA gilda í sermi um að minnsta kosti 50%), versnun verkja [metið með mælikvarða á verki sem sjúklingurinn er með (present pain intensity:PPI) sem er hluti af McGill-Melzack spurningarlistanum og mælikvarða á verkjastillingu (analgesic score: AS)] og breytingu á verkjum (skilgreint sem 2-stiga meiri minnkun frá miðgildi PPI við upphaf án samtímisaukningar á AS, eða  $\geq 50\%$  minnkun notkunar verkjalyfja frá meðalgildi AS við upphaf án samtímisaukningar verkja).

Alls var 755 sjúklingum slembiraðað í annaðhvort hóp sem fékk cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> í bláæð 3 hverju viku í að hámarki 10 meðferðarlotur ásamt 10 mg af prednisóni eða prednisólóni til inntöku

daglega (n=378) eða í hóp sem fékk mitoxantrón 12 mg/m<sup>2</sup> í bláæð 3 hverju viku í að hámarki 10 meðferðarlotur ásamt prednisóni eða 10 mg prednisólóni til inntöku daglega (n=377).

Þátttakendur í rannsókninni voru sjúklingar sem voru eldri en 18 ára með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, annaðhvort mælanlegt samkvæmt RECIST skilmerkjum eða sjúkdómi sem ekki var hægt að meta en með hækkun PSA gildi eða ef fram komu nýjar skemmdir og ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færiskor 0 til 2. Skilyrði var að sjúklingar væru með daufkyminga >1.500/mm<sup>3</sup>, blóðflögur >100.000/mm<sup>3</sup>, blóðrauða >10 g/dl, kreatínín <1,5 x eðlileg efri mörk, heildarbilirúbín <1 x eðlileg efri mörk, ASAT og ALAT <1,5 x eðlileg efri mörk.

Sjúklingar með sögu um hjartabilun eða hjartadrep á síðustu 6 mánuðum eða sjúklingar með hjartsláttartruflanir sem ekki hafði náðst stjórn á, hjartaöng og/eða háþrýsting voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Lýðfræðilega voru meðferðarhóparnir sambærilegir m.t.t. aldurs, kynþáttar og ECOG færiskors (0 til 2). Í cabazitaxel hópnum var meðalaldur 68 ár, frá (46-92) og dreifing eftir kynþáttum voru 83,9% hvítir, 6,9% af asískum/austurlenskum uppruna, 5,3% svartir og 4% af öðrum uppruna.

Miðgildi fjölda meðferðarlota var 6 í cabazitaxel hópnum og 4 í mitoxantrón hópnum. Fjöldi sjúklinga sem luku rannsóknarmeðferð (10 meðferðarlotur) var 29,4% í cabazitaxel hópnum og 13,5% í samanburðarhópnum.

Heildarlifun var marktækt lengri í cabazitaxel hópnum samanborið við mitoxantrón hópinn (15,1 mánuður samanborið við 12,7), með 30% minnkaða hættu á dauðsfalli samanborið við mitoxantrón (sjá töflu 3 og mynd 1).

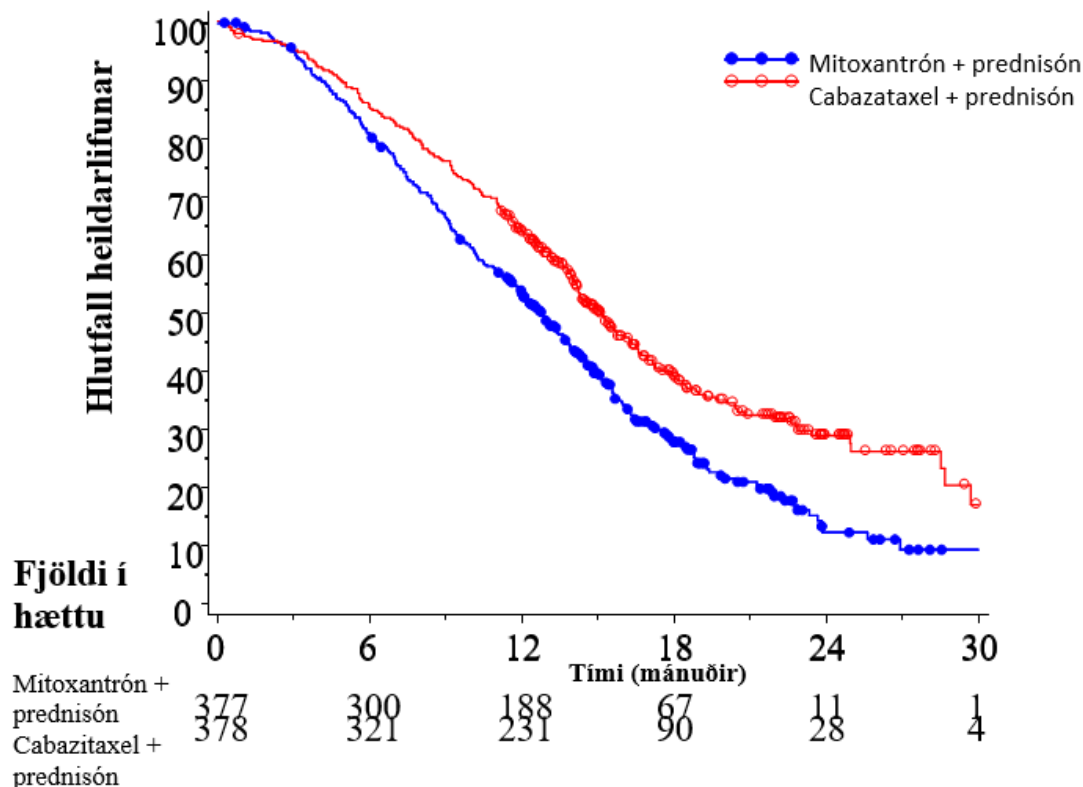
Undirhópur sem í voru 59 sjúklingar fékk áður uppsafnaða skammta af docetaxeli <225 mg/m<sup>2</sup> (29 sjúklingar í cabazitaxel hópnum og 30 sjúklingar í mitoxantrón hópnum). Enginn marktækur munur var á heildarlifun hjá þessum sjúklingahópi (HR (95% vikmörk) 0,96 (0,49-1,86)).

Tafla 3 - Verkun cabazitaxels í EFC6193 rannsókninni til meðferðar á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svara ekki hormónahvarfsmeðferð

	<b>Cabazitaxel + prednisón</b> n=378	<b>mitoxantrón + prednisón</b> n=377
<b>Heildarlifun</b>		
Fjöldi látinna sjúklinga (%)	234 (61,9%)	279 (74%)
Miðgildi lifunar (mánuðir)(95% CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Áhættuhlutfall <sup>1</sup> (95% CI)		0,70 (0,59-0,83)
p-gildi		<0,0001

<sup>1</sup>Áhættuhlutfall metið með því að nota Cox líkan; áhættuhlutfall minna en 1 er cabazitaxeli í hag

Mynd 1: Kaplan Meier kúrfa sem sýnir heildarlifun (EFC6193)



Í cabazitaxel hópnum kom fram breyting til batnaðar með tilliti til lifunar án versnunar samanborið við mitoxantrón hópinn, 2,8 (2,4-3,0) mánuðir samanborið við 1,4 (1,4-1,7) talið upp í sömu röð, áhættuhlutfall (95% vikiörk) 0,74 (0,64-0,86), p<0,0001.

Í cabazitaxel hópnum var marktækt hærra hlutfall ælissvörunar eða 14,4% (95% vikiörk: 9,6-19,3) samanborið við 4,4% (95% vikiörk: 1,6-7,2) hjá sjúklingum í mitoxantrón hópnum, p=0,0005.

Í cabazitaxel hópnum voru niðurstöður jákvæðar varðandi PSA gildi sem var aukaendapunktur. Miðgildi versnunar miðað við PSA var 6,4 mánuðir (95% vikiörk: 5,1-7,3) hjá sjúklingum í cabazitaxel hópnum samanborið við 3,1 mánuð (95% vikiörk: 2,2-4,4) í mitoxantrón hópnum, áhættuhlutfall 0,75 mánuðir (95% vikiörk 0,63-0,90), p=0,0010. PSA svörun var 39,2% hjá sjúklingum í cabazitaxel hópnum (95% vikiörk: 33,9-44,5) samanborið við 17,8% sjúklinga í mitoxantrón hópnum (95% vikiörk: 13,7-22,0), p=0,0002.

Enginn tölfræðilegur munur var á milli meðferðarhópanna hvað versnun verkja og verkjasvörun varðar.

Í fjölsetra, fjölþjóða, slembaðri opinni III. stigs rannsókn til að sýna að meðferð er ekki lakari (EFC11785 rannsókn) voru 1.200 sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem

svaraði ekki hormónahvarfsmeðferð, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með lyfjum sem innhéldu docetaxel, slembiraðað til að fá annaðhvort cabazitaxel í skammti 25 mg/m<sup>2</sup> (n=602) eða 20 mg/m<sup>2</sup> (n=598). Heildarlifun var aðalendapunktur verkunar í rannsókninni.

Aðalmarkmiði rannsóknarinnar var náð sem var að sýna að meðferð með cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> í samanburði við 25 mg/m<sup>2</sup> væri ekki lakari (sjá töflu 4). Tölfræðilega marktækt hærra hlutfall (p<0,001) sjúklinga sýndu PSA svörum í hópnum sem fékk 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9%) samanborið við hópinn sem fékk 20 mg/m<sup>2</sup> (29,5%). Tölfræðilega marktækt meiri hætta sást á versnun miðað við PSA hjá sjúklingum sem fengu 20 mg/m<sup>2</sup> skammt miðað við 25 mg/m<sup>2</sup> skammt (HR 1,195; 95% CI; 1,025 til 1,393). Enginn tölfræðilega marktækur munur var með tilliti til annarra aukaendapunkta (lifun án versunar sjúkdóms, svörum æxlis og verkja, versnun æxlis og verkja og fjórir undirflokkar FACT-P).

Tafla 4 Heildarlifun í EFC11785 rannsókn hjá cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> hópnum samanborið við cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> hópinn (meðferðar - ákvörðunargreining) – Aðalendapunktur verkunar

	<b>CBZ20+PRED</b> <b>n=598</b>	<b>CBZ25+PRED</b> <b>n=602</b>
<b>Heildarlifun</b>		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2%)
Miðgildi lifunar (95%CI) (mánuðir)	13,4 (12,19 to 14,88)	14,5 (13,47 to 15,28)
Áhættuhlutfall <sup>a</sup>		
miðað við CBZ25+PRED	1,024	-
1-hliða 98,89% UCI	1,184	-
1-hliða 95% LCI	0,922	-

CBZ20=cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=prednisón/prednisólón  
CI=öryggisbil, LCI=neðri mörk öryggisbilsins, UCI=efri mörk öryggisbilsins

<sup>a</sup> Áhættuhlutfall er metið með því að nota líkan með fjölpáttagreiningu Cox. Áhættuhlutfall <1 bendir til minni hættu með cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> miðað við 25 mg/m<sup>2</sup>.

Eigindlegt og meginlegt öryggi cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> sem sást í rannsókn EFC11785 var svipað og sást í EFC6193 rannsókninni. EFC11785 rannsóknin sýndi betra öryggi fyrir cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> skammtinn.

Tafla 5 - Samantekt öryggisupplýsinga fyrir cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> hópinn samanborið við cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> hópinn í rannsókn EFC11785

	<b>CBZ20+PRED</b> <b>n=580</b>	<b>CBZ25+PRED</b> <b>n=595</b>
Miðgildi fjölda meðferðarlota / miðgildi meðferðarlengdar	6/ 18 vikur	7/ 21 vikur
Fjöldi sjúklinga með minnkaðan skammt n (%)	Frá 20 til 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0%) Frá 15 til 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6%)	Frá 25 til 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5%) Frá 20 til 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2%) Frá 15 til 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2%)
<b>Aukaverkanir öll stig<sup>a</sup> (%)</b>		
Niðurgangur	30,7	39,8
Ógleði	24,5	32,1
Preyta	24,7	27,1
Blóð í þvagi	14,1	20,8
Þróttleysi	15,3	19,7
Minnkuð matarlyst	13,1	18,5
Uppköst	14,5	18,2
Hægðatregða	17,6	18,0
Bakverkur	11,0	13,9
Klínísk daufkyrningafæð	3,1	10,9

	<b>CBZ20+PRED</b> <b>n=580</b>	<b>CBZ25+PRED</b> <b>n=595</b>
Þvagfærasýking	6,9	10,8
Útlægur skyntaugakvilli	6,6	10,6
Bragðskynstruflun	7,1	10,6
<b>Aukaverkanir af ≥3. stigi<sup>b</sup> (%)</b>		
Klínísk daufkyrningafæð	2,4	9,6
Daufkyrningafæð með hita	2,1	9,2
<b>Óeðlileg blóðmynd<sup>c</sup> (%)</b>		
≥3. stigs daufkyrningafæð	41,8	73,3
≥3. stigs blóðleysi	9,9	13,7
≥3. stigs blóðflagnafæð	2,6	4,2

CBZ20=Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25=Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED=Prednisone/Prednisolone

<sup>a</sup> Aukaverkanir af öllum stigum með tíðni hærri en 10%

<sup>b</sup> ≥3. stigs aukaverkanir með tíðni hærri en 5%

<sup>c</sup> samkvæmt rannsóknargildum

Framskeyggn, fjölþjóða, slembuð opin IV. stigs rannsókn með virkum samanburði (LPS14201/CARD rannsókn) var gerð með 255 sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (mCRPC) sem höfðu áður fengið meðferð, röð skiptir ekki máli, sem innihélt docetaxel og með lyfi með verkun á andrógenviðtaka (abirateron eða enzalutamid og sjúkdómur ágerðist innan 12 mánaða frá upphafi meðferðar). Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort CABAZITAXEL 25 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti ásamt prednisóni/prednisólóni 10 mg daglega (n=129) eða lyf með verkun á andrógenviðtaka (abirateron 1.000 mg einu sinni á sólarhring ásamt prednisóni/prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring eða enzalutamid 160 mg einu sinni á sólarhring) (n=126). Lífun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS) samkvæmt skilgreiningu PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2) var aðalendapunktur. Aukaendapunktur voru m.a. heildarlífun, lífun án versnunar, PSA svörun og æxlissvörun.

Lýðfræðilega og með tilliti til sjúkdóms voru meðferðarhóparnir sambærilegir. Við upphaf var miðgildi aldurs 70 ár, 95% sjúklinga voru með ECOG færnis skor 0 til 1, miðgildi Gleason stiga var 8. Sextíu og eitt prósent (61%) sjúklinga fengu fyrri meðferð með lyfi með verkun á andrógenviðtaka að lokinni meðferð með docetaxeli.

Aðalendapunkti rannsóknarinnar var náð: lífun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var marktækt lengri með CABAZITAXEL samanborið við lyf með verkun á andrógenviðtaka (8,0 mánuðir samanborið við 3,7) með 46% áhættuminnkun með tilliti til lífunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu samanborið við lyf með verkun á andrógenviðtaka (sjá töflu 6 og mynd 2).

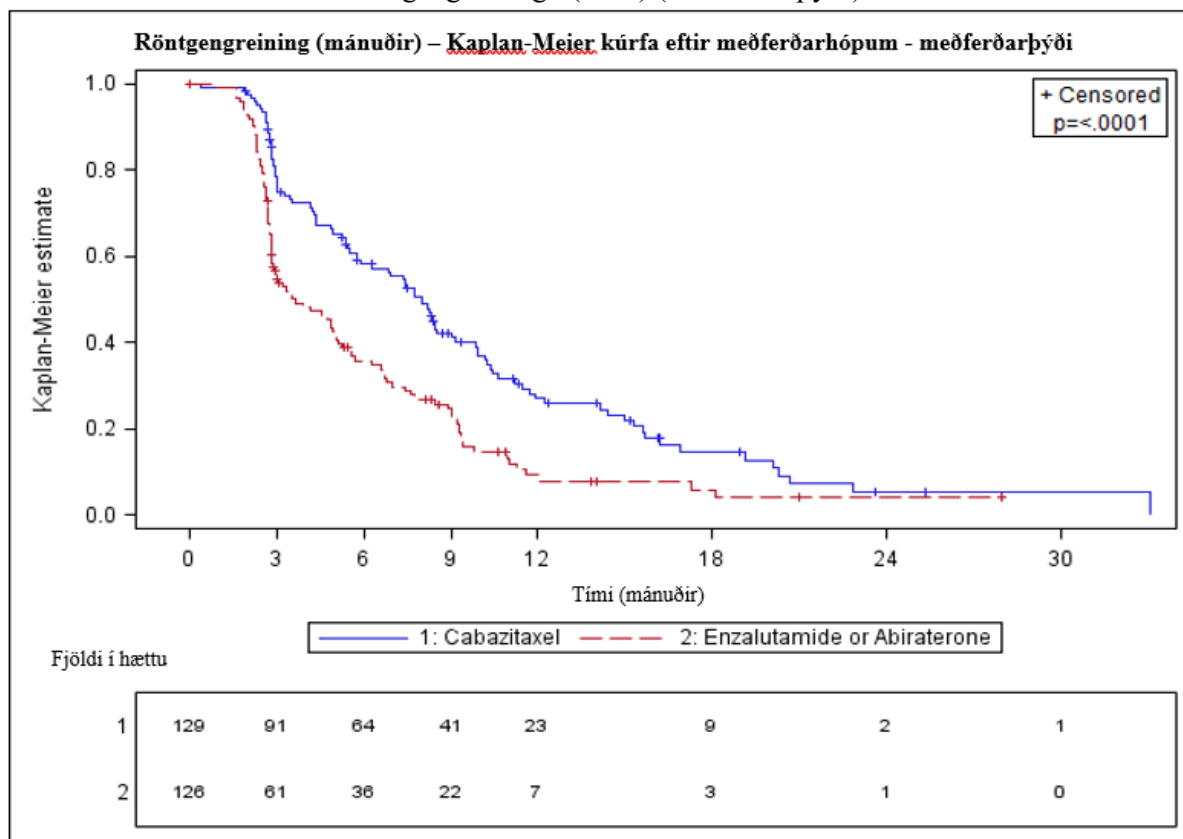
Tafla 6 - Verkun CABAZITAXEL í CARD rannsókninni við meðferð hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (greining á meðferðarþýði) – lífun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)

	CABAZITAXEL + prednisón/prednisólón + G-CSF  n=129	Lyf með verkun á andrógenviðtaka: abirateron + prednisón/prednisólón eða enzalutamid n=126
Fjöldi tilvika við loka dagsetningu (cut-off) (%)	95 (73,6%)	101 (80,2%)
Miðgildi rPFS (mánuðir) (95% CI)	8,0 (5,7 til 9,2)	3,7 (2,8 til 5,1)
Áhættuhlutfall (HR) (95% CI)		0,54 (0,40 til 0,73)
p-gildi <sup>1</sup>		< 0,0001

<sup>1</sup>lagaskipt log-rank próf, marktökustig = 0,05



Mynd 2 - Aðalendapunktur: Kaplan-Meier kúrfa sem sýnir lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS) (meðferðarþýði)



Merkin á kúrfunum sýna takmörkun upplýsinga.

Í áformaðri greiningu á undirhópum með tilliti til lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu byggt á lagskiptingu við slembiröðun var áhættuhlutfall 0,61 (95% CI: 0,39 til 0,96) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfi með verkun á andrógenviðtaka á undan docetaxeli og áhættuhlutfall var 0,48 (95% CI: 0,32 til 0,70) hjá sjúklingum sem fengu lyf með verkun á andrógenviðtaka á eftir docetaxeli.

CABAZITAXEL var tölfræðilega séð fremra samanburðarlyfjum með verkun á andrógenviðtaka fyrir hvern alfa vemmaðan aukaendapunkt þ.m.t. heildarlifun (13,6 mánuðir í CABAZITAXEL hópnum og 11,0 mánuðir í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka, áhættuhlutfall 0,64, 95%CI: 0,46 til 0,89;  $p=0,008$ ), lifun án versnunar (4,4 mánuðir í CABAZITAXEL hópnum og 2,7 mánuðir í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka, áhættuhlutfall 0,52; 95%CI: 0,40 til 0,68), staðfest PSA svörum (36,3% í CABAZITAXEL hópnum og 14,3% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka,  $p=0,0003$ ) og besta æxlissvörum (36,5% í CABAZITAXEL hópnum og 11,5% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka,  $p=0,004$ ).

Öryggi CABAZITAXEL 25 mg/m<sup>2</sup> sem kom fram í CARD rannsókninni var almennt í samræmi við það sem kom fram í TROPIC og PROSELICA rannsóknunum (sjá kafla 4.8). Tíðni  $\geq 3$ . stigs aukaverkana var 53,2% í CABAZITAXEL hópnum og 46,0% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka. Tíðni  $\geq 3$ . stigs alvarlegra aukaverkana var 31,7% í CABAZITAXEL hópnum og 37,1% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka. Hlutfall sjúklinga sem þurfti að hætta meðferð fyrir fullt og allt í rannsókninni var 19,8% í CABAZITAXEL hópnum og 8,1% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka. Hlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkun sem leiddi til dauða var 5,6% í CABAZITAXEL hópnum og 10,5% í hópnum sem fékk lyf með verkun á andrógenviðtaka.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á cabazitaxeli hjá öllum undirhópum barna við ábendingunni um krabbamein í blöðruhálskirtli (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum).

Cabazitaxel var metið í opinni, fjölsetra I./II. stigs rannsókn sem gerð var hjá samtals 39 sjúklingum á barnsaldri (aldur milli 4 til 18 ára í I. stigs hluta rannsóknarinnar og milli 3 til 16 ára í II. stigs hluta rannsóknarinnar). Í II. stigs hlutanum var ekki sýnt fram á verkun cabazitaxels sem einlyfjameðferð hjá börnum með endurkomið eða erfitt dreift, innra tróðæxli í heilabru (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG) og efsta stigs tróðæxli (high grade glioma, HGG) meðhöndlað með 30 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð hjá 170 sjúklingum þ. á m. sjúklingum með langt gengin föst æxli (n=69), brjóstakrabbamein með meinvörpum (n=34) og krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (n=67). Þessir sjúklingar fengu cabazitaxel í skömmtum sem voru 10 til 30 mg/m<sup>2</sup> vikulega eða á 3 vikna fresti.

### Frásog

Eftir gjöf cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> með innrennsli í bláæð á einni klst. hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum (n=67), var C<sub>max</sub> 226 ng/ml (frávíksstuðull (CV): 107%) og var náð í lok einnar klst. innrennslis (T<sub>max</sub>). Meðaltal AUC var 991 ng.h/ml (CV: 34%). Frásog var, án meiriháttar frávika, í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 10 til 30 mg/m<sup>2</sup> hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli (n=126).

### Dreifing

Dreifingarhlutfall var 4.870 l (2.640 l/m<sup>2</sup> hjá sjúklingi með 1,84 m<sup>2</sup> miðgildi líkamsyfirborðs) við jafnvægi.

Binding cabazitaxels, *in vitro*, við prótein í sermi hjá mönnum var 89-92% og var ekki mettanlegt upp að 50.000 ng/ml, sem er hámarksþéttni sem komið hefur fram í klínískum rannsóknum. Cabazitaxel binst aðallega við albúmín í sermi hjá mönnum (82,0%) og lípóprótein (87,9% fyrir HDL, 69,8% fyrir LDL og 55,8% fyrir VLDL). Þéttihlutfall í blóði og plasma *in vitro* hjá mönnum var á bilinu 0,90 til 0,99 sem bendir til þess að cabazitaxel dreifist jafnt á milli blóðs og plasma.

### Umbrot

Cabazitaxel umbrotnar að mestu leyti í lifur (>95%), aðallega fyrir tilstilli CYP3A ísóensíma (80% til 90%). Cabazitaxel er aðalefnið sem berst með plasma hjá mönnum. Sjö umbrotsefni greindust í plasma (þ. á m. 3 virk umbrotsefni sem verða til við O-afmetyleringu), aðalumbrotsefnið stendur fyrir 5% útsetningu fyrir lyfinu. Hjá mönnum skiljast u.þ.b. 20 umbrotsefni cabazitaxels út með þvagi og hægðum.

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er hugsanleg hættu á hamlandi áhrifum cabazitaxels við viðeigandi meðferðarþéttni lyfja sem eru aðallega hvarfefni CYP3A. Klínísk rannsókn hefur hins vegar sýnt fram á að cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> gefið með stöku innrennsli á 1 klst.) hafði engin áhrif á plasmáþéttni mídazolams, sem er hvarfefni CYP3A. Því er ekki gert ráð fyrir að samtímisgjöf CYP3A hvarfefna og cabazitaxels í meðferðarskömmtum hafi klínísk áhrif á sjúklinga.

Engin möguleg hættu er á hömlun þegar um er að ræða lyf sem eru hvarfefni annarra CYP ensíma (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 og 2D6) og engin hugsanleg hættu á örvandi áhrifum cabazitaxels þegar í hlut eiga lyf sem eru hvarfefni CYP1A, CYP2C9 og CYP3A. *In vitro* hamlaði cabazitaxel ekki aðalumbrotaleið warfaríns í 7-hýdroxýwarfarín, sem er CYP2C9 miðluð. Því er ekki gert ráð fyrir milliverkun cabazitaxel við warfarín *in vivo*.

*In vitro* hamlaði cabazitaxel ekki MRP (Multidrug-Resistant Proteins): MRP1 og MRP2 eða flutningspróteinum fyrir lífrænar katjónir (Organic Cation Transporter (OCT1)). Cabazitaxel hamlaði flutningi P-glykópróteins (PgP) (digoxín, vinblastín), BCRP (Breast-Cancer-Resistant-Proteins (metotrexat)) og polýpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP1B3)) (CCK8) við þéttu sem var minnst 15 föld það sem sást í klínísku umhverfi á meðan það hamlaði flutningi OATP1B1 (estradiól-17β-glúkúroníð) við þéttu sem var aðeins 5 föld það sem sást í klínísku umhverfi. Því er hætta á milliverkun við hvarfefni MRP, OCT1, PgP, BCRP og OATP1B3

ólíkleg *in vivo* við 25 mg/m<sup>2</sup> skammta. Möguleg hættu er á milliverkun við OATP1B1 flutningsprótein, sérstaklega meðan á innrennsli stendur (1 klst.) og í allt að 20 mínútur eftir að innrennsli lýkur (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Eftir að sjúklingum var gefið [<sup>14</sup>C]-cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> innrennsli í bláæð á einni klst., var brotthvarf innan 2 vikna u.þ.b. 80% af gefnum skammti. Cabazitaxel skilst aðallega út með hægðum sem fjölmörg umbrotsefni (76% af skammtinum); en útskilnaður cabazitaxels um nýru og umbrotsefni eru minna en 4% af skammtinum (2,3% sem óbreytt lyf í þvagi).

Plasmaúthreinsun cabazitaxels var mikil, þ.e. 48,5 l/klst. (26,4 l/klst./m<sup>2</sup> hjá sjúklingum með BSA miðgildi sem nam 1,84 m<sup>2</sup>) og lokahelmingunartími langur, þ.e. 95 klst.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir sjúklingar*

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 70 sjúklingum sem voru 65 ára og eldri (57 sjúklingar voru á aldrinum 65 til 75 ára og 13 voru eldri en 75 ára), komu ekki fram nein aldursáhrif á lyfjahvörf cabazitaxels.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun cabazitaxels hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Brotthvarf cabazitaxels er aðallega með umbroti í lifur.

Sérstök rannsókn með 43 krabbameinssjúklingum með skerta lifrarstarfsemi leiddi í ljós að vægt skert (heildarbilirúbín >1 til ≤1,5-föld eðlileg efri mörk eða ASAT >1,5-föld eðlileg efri mörk) og meðalskert (heildarbilirúbín >1,5 til ≤3,0-föld eðlileg efri mörk) lifrarstarfsemi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf cabazitaxels. Hámarksskammtur cabazitaxels sem þoldist var 20 mg/m<sup>2</sup> við vægt skerta og 15 mg/m<sup>2</sup> við meðalskerta lifrarstarfsemi.

Hjá þremur sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín >3-föld eðlileg efri mörk), minnkaði úthreinsun um 39% samanborið við hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi sem gefur til kynna að verulega skert lifrarstarfsemi hefur einhver áhrif á lyfjahvörf cabazitaxels. Hámarksskammtur cabazitaxels sem þolist hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið staðfestur.

Byggt á upplýsingum um öryggi og þol á að minnka skammt cabazitaxels hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Cabazitaxel Accord er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Cabazitaxel útskilst að litlu leyti um nýru (2,3% af skammtinum). Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá 170 sjúklingum, þ. á m. 14 sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun á bilinu 30-50 ml/mín.) og 59 sjúklingum með lítið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun á bilinu 50-80 ml/mín.) sýndi að lítið til miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi hafði ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf cabazitaxels. Þetta var staðfest í sérhæfðri samanburðarrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með krabbameinsæxli og eðlilega nýrnastarfsemi (8 sjúklingar), miðlungsskerta nýrnastarfsemi (8 sjúklingar) og alvarlega skerta nýrnastarfsemi (9 sjúklingar), sem fengu nokkrar meðferðarlotur af allt að 25 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxeli í stakri inndælingu í bláæð.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá hundum eftir stak an skammt gefinn í 5 sólarhringa og vikulega við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru drep í smáum slagæðum/við smáar slagæðar í lifur, vefjauki í gallgangi og/eða drep í lifrarfrumum (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá rottum í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta við útsetningu sem var meiri en klínísk útsetning og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun voru augnsjúkdómar sem einkenndust af bólgu/hrörnun þráða innan augasteinshýðis. Þessi áhrif voru að hluta til afturkræf eftir 8 vikur.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum cabazitaxels.

Cabazitaxel olli ekki stökkbreytingu í Ames sýklaprófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (Ames bacterial reverse mutation assay). Lyfið hafði ekki litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófi á eitelfrumum í mönnum (engin sundrandi áhrif á byggingu litninga en jök fjölda fjöllumitunarfrumna) og jök fjölda örkjarna (micronuclei) í *in vivo* prófi hjá rottum. Þessar niðurstöður rannsókna á eiturverkunum á erfðaeefni (vegna mislitnunarverkunar) eru í samræmi við lyfjafræðilega virkni efnanna (hindrun á fjölliðun túbulíns).

Meðferð með cabazitaxel hafði ekki áhrif á þörunarhæfni eða frjósemi karlkyns rottna. Hins vegar kom fram í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta, rýrnun sæðisblöðru og rýrnun sæðispíplu hjá rottum og rýrnun á eistum (minniháttar frumudrep (single cell necrosis) í þekjuvef eistnalypna) hjá hundum. Útsetning hjá dýrum var sambærileg eða minni en útsetning sem komið hefur fram hjá mönnum sem fengu viðeigandi meðferðarskammta af cabazitaxeli.

Cabazitaxel olli eiturverkunum á fósturvísa og fóstur hjá kvenkyns rottum sem fengu lyfið í æð einu sinni á sólarhring frá 6. til 17. dags frá getnaði sem tengdist eiturverkun á móðurdýr og fólst í fósturdauða og minnkaði meðalfæðingarþyngd sem tengdist seinkaðri beinmyndun. Útsetning hjá dýrum var minni en komið hefur fram hjá mönnum með viðeigandi meðferðarskammta af cabazitaxeli. Cabazitaxel fer yfir fylgju í rottum.

Í rottum berst cabazitaxel og umbrotsefni þess út í móðurmjólk í magni sem nemur allt að 1,5% af gefnum skammti á 24 klst.

#### Mat á áhættu fyrir lífríkið

Niðurstöður umhverfissrannsókna á hættu fyrir lífríkið gefa til kynna að notkun cabazitaxels hafi ekki veruleg skaðleg áhrif á lífríki vatns (sjá kafla 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Pólýsorbat 80  
Sítrónusýra  
Vatnsfrítt etanól

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Ekki má nota innrennslispoka úr PVC eða vökvasett úr polyúrethani við blöndun og gjöf innrennslislausnarrinnar.

### **6.3 Geymsluþol**

#### Óopnað hettuglas

3 ár.

#### Eftir að hettuglasið hefur verið opnað

Hvert hettuglas er einnota og skal nota það samstundis eftir að það er opnað. Ef það er ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

### Eftir endanlega þynningu í innrennslispokanum/-flöskunni

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnarinnar í 8 klst. við stofuhita (15°C - 30°C) að meðtöldum 1 klst. innrennslistíma og í 48 klst. í kæli að meðtöldum 1 klst. innrennslistíma.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina samstundis. Ef lyfið er ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og er öllu jafna ekki lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynningin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

3 ml þykkni í 6 ml glæru, rörlaga glerhettuglasi (gerð I) lokað með gráum 20 mm sílikon gúmmítappa (gerð I) með teflon-húð og innsiglað með álloki með fjólubláu plastsmelluloki (flip off cap).

1 hettuglas í öskju, einnota.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Eingöngu heilbrigðisstarfsfólk sem hefur fengið þjálfun í meðhöndlun frumuskemmandi lyfja skal blanda og gefa cabazitaxel. Barnshafandi heilbrigðisstarfsfólk á ekki að meðhöndla lyfið. Líkt og á við um önnur æxlishefjandi lyf skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun cabazitaxel lausnar, þ.m.t. með notkun lokaðra blöndunarskápa, hlífðarútbúnaðar (t.d. hanskar) og fylgja verkferlum við blöndun. Ef cabazitaxel, á einhverju stigi meðhöndlunar, kemst í snertingu við húð skal þvo hana samstundis vandlega með sápu og vatni. Ef lyfið kemst í snertingu við slímhúð skal þvo hana samstundis vandlega með vatni.

### Undirbúningur fyrir gjöf í bláæð

Notið EKKI með öðrum cabazitaxel lyfjum, af öðrum styrkleika. Cabazitaxel Accord inniheldur 20 mg/ml af cabazitaxeli (a.m.k. 3 ml rúmmál til gjafar).

Hvert hettuglas er einnota og skal nota strax. Farga skal ónotaðri lausn.

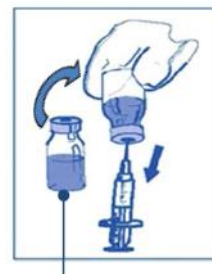
Hugsanlega þarf að nota fleiri en eitt hettuglas af Cabazitaxel Accord til að gefa ávísaðan skammt.

Þynningarferlið verður að fara fram með smitgát þegar innrennslislausnin er útbúin.

### Undirbúningur innrennslislausnar

#### **Skref 1**

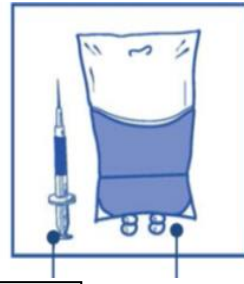
Notið kvarðaða sprautu með nál og dragið upp með smitgát það rúmmál af Cabazitaxel Accord (sem inniheldur 20 mg/ml af cabazitaxeli) sem samsvarar skammtinum sem á að nota. Ef t.d. á að gefa 45 mg skammt af cabazitaxeli þarf 2,25 ml af Cabazitaxel Accord.



Þykkni 20 mg/ml

### Skref 2

Notið sæfðan innrennslispoka sem ekki er úr PVC og sprautið uppþregnu magni í annaðhvort 5% glúkósalausn eða 9 mg/ml natríumklóríð (0,9% ) innrennslislausn. Styrkur innrennslislausnarinnar á að vera á milli 0,10 mg/ml og 0,26 mg/ml.



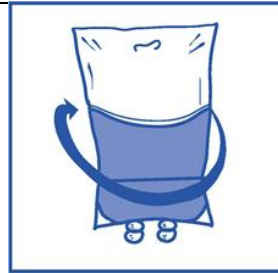
Það magn af þykkni sem á að nota

5% glúkósalausn eða 9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) fyrir innrennslislausn

### Skref 3

Fjarlægjið sprautuna og blandið innihaldi innrennslispokans eða flöskunnar með því að vagga pokanum/flöskunni.

Innrennslislausnin er tær, litlaus lausn.



### Skref 4

Líkt og á við um öll stungu- og innrennslislyf skal skoða blandaða lausn áður en hún er notuð. Þar sem innrennslislausnin er yfirmettuð getur hún kristallast með tímanum. Í slíkum tilvikum má ekki nota lausnina og skal henni fargað.



Nota skal innrennslislausnina samstundis. Hinsvegar getur geymsluþol við notkun verið lengra við sérstakar aðstæður sem nefndar eru í kafla 6.3.

Meðan á gjöf stendur er mælt með síu með 0,22 míkrometra opstærð (einnig vísað til sem 0,2 míkrometrar).

Ekki má nota innrennslispoka úr PVC eða vökvasett úr polyúrethani við blöndun og gjöf cabazitaxels.

Ekki má blanda cabazitaxeli saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/20/1448/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum seðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantekt um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR/ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
cabazitaxel

**2. VIRKT EFNI**

Einn ml inniheldur 20 mg cabazitaxel  
Eitt 3 ml hettuglas inniheldur 60 mg cabazitaxel

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur  
Pólýsorbit 80  
Sítrónusýru  
Etanól

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn  
3 ml = 60 mg  
1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Aðeins einnota  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

FRUMUSKEMMANDI LYF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Lesið fylgiseðilinn til upplýsinga um geymsluþol eftir þynningu

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1448/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml sæft þykkni  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

3 ml = 60 mg

**6. ANNAD**

FRUMUSKEMMANDI

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Cabazitaxel Accord 20 mg innrennslisþykkni, lausn cabazitaxel

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Cabazitaxel Accord og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Cabazitaxel Accord
3. Hvernig nota á Cabazitaxel Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cabazitaxel Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Cabazitaxel Accord og við hverju það er notað

Lyfið heitir Cabazitaxel Accord. Almenn nafn þess er cabazitaxel. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast taxön og eru notuð til meðferðar við krabbameini.

Cabazitaxel Accord er notað til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli sem versnað hefur eftir aðra krabbameinsmeðferð hjá fullorðnum. Lyfið hindrar frumuvöxt og frumufjölgun.

Sem hluta af meðferðinni þarftu einnig að taka inn barkstera (prednisón eða prednisólón) daglega. Biddu lækinn um að veita þér upplýsingar um barksterann.

#### 2. Áður en þér er gefið Cabazitaxel Accord

##### Ekki má nota Cabazitaxel Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir cabazitaxeli, öðrum taxönum eða pólýsorbat 80 eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef fjöldi hvítra blóðkorna er of lítil (hlutleysiskyrningar eru 1.500/mm<sup>3</sup> eða færri),
- ef þú ert með mjög óeðlilega lifrarstarfsemi,
- ef þú hefur nýlega verið bóluset/-ur gegn gulusótt (yellow fever) eða ef ráðgert er að bólusetja þig gegn henni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig máttu ekki fá Cabazitaxel Accord. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækni áður en þér er gefið Cabazitaxel Accord.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Fyrir hverja Cabazitaxel Accord gjöf verða tekin blóðsýni til þess að athuga hvort þú sért með nægilegan fjölda blóðfrumna og hvort lifrar- og nýrnastarfsemi er nægilega góð til að þú getir fengið Cabazitaxel Accord.

Segðu læknum samstundis frá því:

- ef þú ert með hita. Meðan á meðferð með Cabazitaxel Accord stendur eru líkur á að hvítum blóðkornum fækki. Læknirinn mun fylgjast með blóðinu og almennu heilsufari þínu með tilliti til sýkinga. Hann gæti gefið þér lyf til að viðhalda fjölda blóðkorna. Einstaklingar með lítinn blóðkornafjölda geta fengið lífshættulegar sýkingar. Hiti getur verið fyrsta vísbending um sýkingu, þess vegna skaltu tafarlaust láta lækinn vita ef þú færð hita.



- ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmi. Alvarleg ofnæmisviðbrögð geta komið fram við meðferð með Cabazitaxel Accord.
- ef þú ert með slæman eða langvarandi niðurgang, ógleði eða uppköst. Þessi atvik geta valdið verulegum vökvaskorti. Þú gætir þarfnast meðferðar.
- ef þú ert með dofa, náladofa, sviða eða skerta tilfinningu í höndum og fótum.
- ef þú færð blæðingu frá meltingarvegi eða ef litur á hægðum breytist eða ef þú færð kviðverk. Ef blæðingin eða sársaukinn er mikill mun lækurinn stöðva meðferð með Cabazitaxel Accord. Það er vegna þess að Cabazitaxel Accord getur aukið hættuna á blæðingu eða myndun gata í meltingarvegi.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm.
- ef húð og augnhvíta verður gul, þvag verður dökkt, þú finnur fyrir verulegri ógleði eða kastar upp þar sem það getur bent til lifrarkvilla.
- ef þú verður vör/var við að daglegt þvagmagn aukist eða minnki.
- ef þú ert með blóð í þvagi.

Hafðu samstundis samband við lækni ef eitthvað af ofanefndu á við um þig. Lækurinn gæti minnkað skammtinn eða hætt meðferð með Cabazitaxel Accord.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Cabazitaxel Accord**

Látið lækurinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að sum lyf geta haft áhrif á verkun Cabazitaxel Accord eða Cabazitaxel Accord getur haft áhrif á verkun þeirra. Þessi lyf eru:

- ketókónasól, rifampisín (lyf við sýkingum),
- karbamazepín, fenóbarbital eða fenýtóín (lyf við krömpum),
- jónsmessurunni/jóhannesarjurt (náttúrulyf við þunglyndi og öðrum sjúkdómum),
- statín (eins og simvastatín, lovastatín, atorvastatín, rosuvastatín eða pravastatín) (lyf við hækkun kólesteróli í blóði),
- valsartan (lyf við háþrýstingi),
- repagliníð (lyf við sykursýki).

Ráðfærðu þig við lækurinn, áður en þú ferð í bólusetningu, meðan þú færð meðferð með Cabazitaxel Accord.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Cabazitaxel Accord er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

Cabazitaxel Accord má ekki nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Notaðu smokk þegar þú stundar kynlíf ef konan er þunguð eða gæti orðið þunguð. Cabazitaxel Accord getur verið í sæði og getur haft áhrif á fóstrið. Þér er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 4 mánuði eftir að meðferð lýkur og að leita ráðgjafar fyrir meðferð varðandi varðveislu á sæði vegna þess að Cabazitaxel Accord getur haft áhrif á frjósemi karla.

### **Akstur og notkun véla**

Þú gætir fundið fyrir þreytu eða sundli meðan á meðferð stendur. Ef slíkt gerist skaltu ekki aka bíl eða stjórna vélum fyrr en þér líður betur.

Hver og einn verður að leggja mat á getu sína til aksturs og starfa sem krefjast óskertrar árvekni. Eitt af því sem getur haft áhrif á slíkt er lyf, vegna verkunar sinnar eða aukaverkana. Lýsing á verkun og aukaverkunum er í öðrum köflum fylgiseðilsins. Lesið því allan fylgiseðilinn. Ef þörf er á skal ræða þetta við lækni eða lyfjafræðing.

### **Cabazitaxel Accord inniheldur etanól (alkóhól)**

Lyfið inniheldur 1185 mg af alkóhóli (etanóli) í hverju hettuglasi, sem samsvarar 395 mg/ml. Magnið samsvarar allt að 30 ml bjórs eða 12 ml léttvíns í hverju hettuglasi.

Magn alkóhóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif hjá unglíngum og fullorðnum, og ólíklegt er að áhrifa verði vart hjá börnum. Vera má að einhver áhrif komi fram hjá ungum börnum, til dæmis syfja. Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

Við meðgöngu og brjóstgjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### 3. Hvernig nota á Cabazitaxel Accord

#### Notkunarleiðbeiningar

Þú munt fá ofnæmislyf áður en þú færð Cabazitaxel Accord til að draga úr líkum á ofnæmisviðbrögðum.

- Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Cabazitaxel Accord.
- Cabazitaxel Accord þarf að blanda (þynna) áður en það er gefið. Í fylgiseðlinum eru upplýsingar fyrir lækna, hjúkrunarfræðinga og lyfjafræðinga um meðhöndlun og gjöf Cabazitaxel Accord.
- Cabazitaxel Accord er gefið á sjúkrahúsi með dreypi (innrennsli) í æð (bláæð) á u.þ.b. klukkustund.
- Sem hluta af meðferðinni þarftu einnig að taka inn barkstera (prednisón eða prednisólón) daglega.

#### Hversu mikið og hversu oft

- Venjulegur skammtur miðast við flatarmál líkamsyfirborðs. Læknirinn reiknar út líkamsyfirborð þitt í fermetrum (m<sup>2</sup>) og ákvarðar skammt miðað við það.
- Venjulega er lyfið gefið með innrennsli á 3 vikna fresti.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn mun ræða þetta við þig og útskýra hugsanlega áhættu og ávinning af meðferðinni.

#### Hafðu samstundis samband við lækni ef þú færð einhverja af eftirfarandi aukaverkunum:

- Hita (háan hita). Það er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Mikið vökvatap (ofþornun). Það er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Það getur gerst ef þú færð slæman eða langvarandi niðurgang, hita eða uppköst.
- Slæmur kviðverkur eða kviðverkur sem hættir ekki. Slíkt getur komið fyrir ef þú ert með gat í maga, vélinda, meltingarvegi eða þörmum (rof í meltingarvegi). Þetta ástand getur verið banvænt.

Hafðu samstundis samband við lækninn ef eitthvað af ofantöldu á við um þig.

#### Aðrar aukaverkanir eru:

#### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) eða hvítra blóðkorna (sem eru mikilvæg til varnar gegn sýkingum)
- Fækkun blóðflagna (sem eykur blæðingarhættu)
- Lystarleysi
- Magavandamál þ.m.t. ógleði, uppköst, niðurgangur eða hægðatregða
- Tímabundið hárlós (í flestum tilvikum verður hárvöxtur aftur eðlilegur)
- Bakverkir
- Blóð í þvagi

- Þreyta, máttleysi eða orkuleysi

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Breytingar á bragðskyni
- Mæði
- Hósti
- Kviðverkur
- Tímabundið hárlós (í flestum tilvikum verður hárvöxtur aftur eðlilegur)
- Liðverkir
- Þvagfærasýking
- Skortur á hvítum blóðkornum sem fylgir hiti og sýking
- Doði, náladofi, sviði eða minnkuð tilfinning í höndum og fótum
- Sundl
- Höfuðverkur
- Lækkun eða hækkun á blóðþrýstingi
- Magaóþægindi, brjóstsviði eða ropi
- Magaverkur
- Gyllinæð
- Vöðvakrampar
- Sársaukafull eða tíð þvaglát
- Nýrnasjúkdómur eða nýrnvandamál
- Sár í munni eða á vörum
- Sýkingar eða hætta á sýkingum
- Hár blóðsykur
- Svefnleysi
- Rugl
- Kvíðatilfinning
- Óeðlileg tilfinning eða tilfinningaleysi eða verkur í höndum og fótum
- Jafnvægistruflanir
- Hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- Blóðtappi í fæti eða lungum
- Roðatilfinning í húð
- Verkur í munni eða hálsi
- Blæðing frá endaparmi
- Vöðvaóþægindi, eymsli, máttleysi eða verkur
- Þroti á fótum eða fótleggjum
- Kuldahrollur
- Naglaröskun (breyting á lit nagla og neglur geta losnað)

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Lágt kalíumgildi í blóði
- Eyrnasuð
- Hitatilfinning í húð
- Húðroði
- Bólga í þvagblöðru, sem getur komið fram þegar þú hefur áður fengið geislameðferð sem náð hefur til þvagblöðrunnar (blöðrubólga sem viðbragð vegna fyrri geislameðferðar).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Millivefslungnasjúkdómur (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látíð lækninn, lyfjafraeðing eða hjúrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

Samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Cabazitaxel Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða hettuglassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

### Eftir að hettuglasið hefur verið opnað

Hvert hettuglas er einnota og skal nota það samstundis eftir að það er opnað. Ef það er ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

### Eftir endanlega þynningu í innrennslispokanum/-flöskunni

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnarinnar í 8 klst. við stofuhita (15°C - 30°C) að meðtöldum 1 klst. innrennslistíma og í 48 klst. í kæli að meðtöldum 1 klst. innrennslistíma.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina samstundis. Ef lyfið er ekki notað samstundis eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans og er öllu jafna ekki lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynningin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **Cabazitaxel Accord inniheldur**

Virka efnið er cabazitaxel. Hver ml af þykkni inniheldur 20 mg af cabazitaxeli. Hvert 3 ml hettuglas þykkni inniheldur 60 mg cabazitaxel.

Önnur innihaldsefni eru pólýsorbat 80, sítrónusýra og vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2 „Cabazitaxel Accord inniheldur etanól (alkóhól)“).

### **Lýsing á útliti Cabazitaxel Accord og pakkningastærðir**

Cabazitaxel Accord er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Þykknið er tær, litlaus til fölgul eða gulbrúnleit lausn.

Það fæst sem einnota hettuglas með rúmmál sem hægt er að gefa sem nemur 3 ml af þykkni í 6 ml gegnsæu hettuglasi úr gleri.

### Pakkningastærð:

1 hettuglas í öskju, einnota.

### **Markaðsleyfishafi**

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

## Framleiðendur

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50, Pabianice, 95-200  
Pólland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.**

### **HAGNÝTAR UPPLÝSINGAR FYRIR LÆKNA OG HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK UM BLÖNDUN, LYFJAGJÖF OG MEÐHÖNDLUN CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR.**

Þessar upplýsingar eru til viðbótar við kafla 3 og 5.

Mikilvægt er að þú lesir allan textann hér á eftir, áður en innrennslislausnin er blönduð.

#### **Ósamrýmanleiki**

Lyfinu má ekki blanda saman við önnur lyf, að undanskildum þeim sem notuð eru til þynningar.

#### **Geymsluþol og sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Fyrir þakkingu með Cabazitaxel Accord 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

#### Eftir opnun

Hvert hettuglas er einnota og skal nota það strax eftir að það er opnað. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

#### Eftir endanlega þynningu í innrennslispokanum/-flöskunni

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnar í 8 klukkustundir við stofuhita (15°C – 30°C) þ.m.t. 1 klst. innrennslitími) og í 48 klukkustundir í kæli að meðtöldum 1 klst. innrennslitíma.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota innrennslislausnina strax. Ef hún er ekki notuð samstundis eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda og ætti venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C - 8°C, nema þynning hafi verið framkvæmd við gildaðar aðstæður að viðhafðri viðurkenndri smitgát.

#### **Varúð við blöndun og lyfjagjöf**

Eins og við á um önnur krabbameinslyf skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun Cabazitaxel Accord lausnar og nota skal lokaðan blöndunarskáp, hlífðarbúnað (t.d. hanska) og fylgja verkferlum. Ef Cabazitaxel Accord, á einhverju stigi meðhöndlunar, kemst í snertingu við húð skal þvo hana samstundis, vandlega með sápu og vatni. Ef lyfið kemst í snertingu við slímhúðir skal þvo samstundis vandlega með vatni.

Cabazitaxel Accord skal eingöngu undirbúið og gefið af heilbrigðisstarfsfólki sem er þjálfað í meðhöndlun frumuskemmandi lyfja. Þungaðar konur mega ekki meðhöndla lyfið.

#### **Blöndun**

Notið EKKI með öðrum cabazitaxel lyfjum, af öðrum styrkleika. Cabazitaxel Accord inniheldur 20 mg/ml af cabazitaxeli (a.m.k. 3 ml rúmmál til gjafar).

Hvert hettuglas er einnota og skal nota strax. Farga skal ónotaðri lausn.

Hugsanlega þarf að nota fleiri en eitt hettuglas af Cabazitaxel Accord til að gefa ávísaðan skammt.

Þynningarferlið verður að fara fram með smitgát þegar innrennslislausnin er útbúin.

## Undirbúningur innrennslislausnar

### Skref 1

Notið kvarðaða sprautu með nál og dragið upp með smítgát það rúmmál af Cabazitaxel Accord (sem inniheldur 20 mg/ml af cabazitaxeli) sem samsvarar skammtinum sem á að nota. Ef t.d. á að gefa 45 mg skammt af cabazitaxeli þarf 2,25 ml af Cabazitaxel Accord.

Þykkni 20 mg/ml

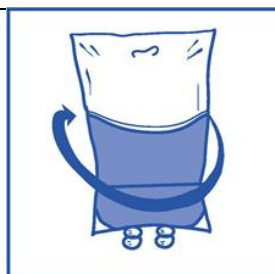
### Skref 2

Notið sæfðan innrennslispoka sem ekki er úr PVC og sprautið uppþregnu magni í annaðhvort 5% glúkósalausn eða 9 mg/ml natriumklóríðlausn fyrir innrennsli (0,9%). Styrkur innrennslislausnarinnar á að vera á milli 0,10 mg/ml og 0,26 mg/ml.

5% glúkósa lausn eða  
9 mg/ml  
natriumklóríð (0,9%)  
lausn fyrir innrennsli

### Skref 3

Fjarlægið sprautuna og blandið innihaldi innrennslispokans eða flöskunnar með því að vaggja pokanum/flöskunni. Innrennslislausnin er tær, litlaus lausn.



### Skref 4

Líkt og á við um öll stungu- og innrennslislyf á að skoða blandaða lausn áður en hún er notuð. Þar sem innrennslislausnin er yfirmettuð getur hún kristallast með tímanum. Í slíkum tilvikum má ekki nota lausnina og skal henni fargað.



Nota skal innrennslislausnina samstundis. Upplýsingar um **geymsluþol og sérstakar varúðarreglur við geymslu** er að finna hér fyrir ofan.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **Lyfjagjöf**

Cabazitaxel Accord er gefið með innrennsli á 1 klst.

Við lyfjagjöfina er mælt með notkun síu með tilgreindri 0,22 míkrometra opstærð (einnig vísað til sem 0,2 míkrometrar).

Ekki má nota innrennslispoka úr PVC eða vökvasett úr polyúrethani við blöndun og gjöf innrennslislausnarinnar.