

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml des Konzentrates enthält 20 mg Cabazitaxel.

Eine Durchstechflasche mit 3 ml Konzentrat enthält 60 mg Cabazitaxel.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die gebrauchsfertige Zubereitung enthält 395 mg/ml Ethanol; jede Durchstechflasche mit 3 ml enthält somit 1185 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Das Konzentrat ist eine klare, farblose bis hellgelbe oder bräunlich gelbe Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Cabazitaxel Accord ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Anwendung von Cabazitaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt sein, die auf die Gabe von zytotoxischen Substanzen spezialisiert sind, und sollte nur durch einen im Umgang mit antineoplastischer Chemotherapie erfahrenen Arzt erfolgen. Möglichkeiten zur Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hypotonie und Bronchospasmus müssen vorhanden sein (siehe Abschnitt 4.4).

### Medikamentöse Vorbehandlung

Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und deren Schweregrad zu vermindern, wird die Gabe folgender intravenöser Arzneimittel mindestens 30 Minuten vor jeder Anwendung von Cabazitaxel empfohlen:

- Antihistaminikum (5 mg Dexchlorpheniramin oder 25 mg Diphenhydramin oder ein vergleichbares Antihistaminikum),
- Kortikosteroid (8 mg Dexamethason oder ein vergleichbares Kortikosteroid) und
- H<sub>2</sub>-Antagonist (Ranitidin oder ein vergleichbarer H<sub>2</sub>-Antagonist) (siehe Abschnitt 4.4).

Eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen und kann je nach Bedarf oral oder intravenös gegeben werden.

Um Komplikationen wie Nierenversagen zu vermeiden, muss während der Behandlung eine ausreichende Hydratation des Patienten sichergestellt werden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Cabazitaxel ist 25 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht als 1-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon während der gesamten Behandlung.

### Dosisanpassungen

Wenn bei Patienten folgende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis geändert werden (Schweregrade beziehen sich auf die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE 4.0]):

Tabelle 1 – Empfohlene Dosisänderungen im Falle von Nebenwirkungen bei mit Cabazitaxel behandelten Patienten

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Dosisänderung</b>
Länger anhaltende Neutropenie ≥ Grad 3 (länger als 1 Woche) trotz entsprechender Behandlung einschließlich G-CSF	Behandlung bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von > 1.500 Zellen/mm <sup>3</sup> aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m <sup>2</sup> auf 20 mg/m <sup>2</sup> reduzieren
Febrile Neutropenie oder neutropenische Infektion	Behandlung bis zum Erreichen einer Verbesserung oder einer Normalisierung und einer Neutrophilenzahl von > 1.500 Zellen/mm <sup>3</sup> aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m <sup>2</sup> auf 20 mg/m <sup>2</sup> reduzieren
Diarrhö ≥ Grad 3 oder anhaltende Diarrhö trotz entsprechender Behandlung einschließlich Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution	Behandlung bis zur Verbesserung oder Normalisierung aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m <sup>2</sup> auf 20 mg/m <sup>2</sup> reduzieren
Periphere Neuropathie ≥ Grad 2	Behandlung bis zur Verbesserung aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m <sup>2</sup> auf 20 mg/m <sup>2</sup> reduzieren

Falls bei Patienten weiterhin eine dieser Reaktionen bei einer Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> auftritt, kann eine weitere Dosisreduktion auf 15 mg/m<sup>2</sup> oder ein Absetzen von Cabazitaxel in Erwägung gezogen werden. Die Daten von Patienten für eine Dosis niedriger als 20 mg/m<sup>2</sup> sind begrenzt.

### Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren oder starke Inhibitoren von CYP3A sind, sollte vermieden werden. Wenn allerdings für Patienten eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Inhibitor erforderlich ist, sollte eine Reduktion der Cabazitaxel-Dosis um 25 % in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 1 bis ≤ 1,5-Fache des oberen Normalwertes [*Upper Limit of Normal*, ULN] oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 1,5-fache ULN) sollte die Cabazitaxel-Dosis auf 20 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden. Die Behandlung mit Cabazitaxel von Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion sollte mit Vorsicht und engmaschiger Überwachung der Sicherheit vorgenommen werden.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 1,5 bis ≤ 3,0-fache ULN) betrug die maximal tolerierte Dosis (MTD) 15 mg/m<sup>2</sup>. Wenn die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vorgesehen ist, sollte die Cabazitaxel-Dosis 15 mg/m<sup>2</sup> nicht überschreiten. Es sind jedoch für diese Dosierung nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit verfügbar.

Cabazitaxel Accord darf bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (Gesamt-Bilirubin > 3-fache ULN) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Cabazitaxel wird nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, für die eine Hämodialyse nicht erforderlich ist, ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Kreatinin-Clearance [ $CL_{CR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ]) sollten aufgrund ihres Zustands und der begrenzten verfügbaren Daten mit Vorsicht behandelt und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Ältere Patienten*

Für die Anwendung von Cabazitaxel bei älteren Patienten wird keine spezielle Anpassung der Dosis empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Cabazitaxel bei Kindern und Jugendlichen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabazitaxel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Cabazitaxel Accord ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse und Polyurethan-Infusionsbestecke verwendet werden. Cabazitaxel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Cabazitaxel, gegen andere Taxane, gegen Polysorbat 80 oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei einer Neutrophilenzahl kleiner als  $1.500/\text{mm}^3$ .
- Schwer eingeschränkte Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin > 3-fache ULN).
- Gleichzeitige Impfung mit einem Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn der Infusion von Cabazitaxel sollten alle Patienten eine medikamentöse Vorbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollen insbesondere während der ersten und zweiten Infusion engmaschig auf Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Überempfindlichkeitsreaktionen können innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion von Cabazitaxel auftreten, so dass die Möglichkeit zur Behandlung von Hypotonie und Bronchospasmus vorhanden sein muss. Es können schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, insbesondere generalisierter Hautausschlag/Erythem, Hypotonie und Bronchospasmus. Bei schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Cabazitaxel-Infusion sofort abubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Cabazitaxel abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Knochenmarksuppression

Es kann eine Suppression des Knochenmarks auftreten, die sich in Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie oder Panzytopenie äußert (siehe „Risiko einer Neutropenie“ und „Anämie“ in Abschnitt 4.4).

### Risiko einer Neutropenie

Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, können gemäß den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) und/oder gemäß aktuellen institutionellen Leitlinien prophylaktisch mit G-CSF behandelt werden, um das Risiko neutropenischer Komplikationen (febrile Neutropenie, lang anhaltende Neutropenie oder neutropenische Infektion) zu vermindern oder diese zu behandeln. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die klinische Hochrisikofaktoren (Alter über 65 Jahre, schlechter Allgemeinzustand, vorhergehende Episoden febriler Neutropenie, intensive vorhergehende Strahlentherapie, schlechter Ernährungszustand oder andere schwerwiegende Komorbiditäten) aufweisen, aufgrund derer sie für häufigere durch eine lang anhaltende Neutropenie bedingte Komplikationen prädisponiert sind. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien vermindert.

Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Cabazitaxel (siehe Abschnitt 4.8). Während Zyklus 1 und vor jedem weiteren Behandlungszyklus sind wöchentliche Differenzialblutbildkontrollen erforderlich, um die Dosis bei Bedarf anpassen zu können.

Falls trotz entsprechender Behandlung eine febrile Neutropenie oder eine länger anhaltende Neutropenie auftritt, sollte die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Behandlung der Patienten darf erst bei Erreichen einer Neutrophilenzahl von mindestens  $1.500/\text{mm}^3$  wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Symptome wie Bauchschmerzen und Druckempfindlichkeit, Fieber, anhaltende Obstipation, Durchfall, mit oder ohne Neutropenie, können erste Anzeichen einer schwerwiegenden gastrointestinalen Toxizität sein und sollten sofort untersucht und sofort behandelt werden. Es kann notwendig sein, die Behandlung mit Cabazitaxel zu verschieben oder abubrechen.

### *Risiko von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Dehydratation*

Wenn Patienten nach der Behandlung mit Cabazitaxel unter Diarrhö leiden, können sie mit den üblichen Antidiarrhoika behandelt werden. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten sollten eingeleitet werden. Bei Patienten, die vorher eine Bestrahlung im Bauch-Becken-Bereich erhalten haben, kann Diarrhö häufiger auftreten. Bei Patienten, die 65 Jahre alt oder älter sind, kommt Dehydratation häufiger vor. Entsprechende Maßnahmen zur Rehydratation der Patienten und zur Überwachung und Korrektur der Serumelektrolyte, insbesondere des Kaliumwertes, sollten eingeleitet werden. Bei Auftreten einer Diarrhö  $\geq$  Grad 3 kann ein Aussetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Wenn Patienten unter Übelkeit oder Erbrechen leiden, können sie mit den üblichen Antiemetika behandelt werden.

### *Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Reaktionen*

Gastrointestinale (GI) Hämorrhagie und Perforation, Ileus, Colitis, auch tödlich verlaufend, wurden bei Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht wird bei der Behandlung von Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Komplikationen aufweisen, wie Patienten mit Neutropenie, ältere Patienten, Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit NSAID, Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen und Patienten mit einer Radiotherapie im Beckenbereich in der Vorgeschichte oder gastrointestinalen Erkrankungen, wie Ulcera und GI-Blutungen.

### Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten, wurden Fälle von peripherer Neuropathie, peripherer sensorischer Neuropathie (z. B. Parästhesien, Dysästhesien) und peripherer motorischer Neuropathie beobachtet. Patienten, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollen angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortführen der Behandlung zu informieren, wenn sich Symptome einer Neuropathie, wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Gefühllosigkeit oder Schwäche, entwickeln. Ärzte sollen vor jeder Behandlung prüfen, ob eine Neuropathie vorliegt oder sich verschlechtert hat. Die Behandlung sollte ausgesetzt werden, bis die Symptome sich gebessert haben. Bei einer persistierenden peripheren Neuropathie  $\geq$  Grad 2 sollte die Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> auf 20 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Anämie

Anämie wurde bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Hämoglobinwert und der Hämatokrit sollten vor der Behandlung mit Cabazitaxel überprüft werden sowie wenn Patienten Anzeichen oder Symptome von Anämie oder Blutverlust zeigen. Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert  $< 10$  g/dl ist Vorsicht geboten, und es sollten je nach klinischen Symptomen geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

### Risiko eines Nierenversagens

Nierenfunktionsstörungen, die im Zusammenhang mit Sepsis, schwerer Dehydratation aufgrund von Diarrhö oder Erbrechen und obstruktiver Uropathie auftraten, wurden berichtet. Nierenversagen einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang wurde beobachtet. Bei Nierenfunktionsstörungen sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, um die Ursache herauszufinden und eine intensive Behandlung der Patienten einzuleiten, wenn dies auftritt.

Während der Behandlung mit Cabazitaxel soll eine ausreichende Hydratation sichergestellt werden. Der Patient soll angewiesen werden, jede Änderung des täglichen Urinvolumens sofort mitzuteilen. Vor Beginn der Behandlung, mit jeder Blutuntersuchung sowie immer, wenn der Patient eine Veränderung der Urinmenge mitteilt, sollte der Serumkreatininwert gemessen werden. Bei Auftreten jedweder Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu Nierenversagen  $\geq$  Grad 3 gemäß CTCAE 4.0 ist die Behandlung mit Cabazitaxel abzubrechen.

### Erkrankungen der Atemwege

Es wurden Fälle von interstitieller Pneumonie/Pneumonitis und interstitieller Lungenerkrankung beobachtet, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Lungensymptome neu auftreten oder sich diese verschlechtern, müssen die Patienten engmaschig überwacht, unverzüglich untersucht und in geeigneter Weise behandelt werden. Es wird empfohlen, die Therapie mit Cabazitaxel zu unterbrechen, bis die Diagnose gestellt ist. Eine frühzeitige Anwendung von unterstützenden Behandlungsmaßnahmen kann den Zustand verbessern. Der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Cabazitaxel muss sorgfältig abgeschätzt werden.

### Risiko von Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen wurden berichtet, am häufigsten Tachykardie und Vorhofflimmern (siehe Abschnitt 4.8).

### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) können bestimmte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und febriler Neutropenie vermehrt auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin  $> 3$ -fache ULN) ist die Behandlung mit Cabazitaxel Accord kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die Dosis sollte bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin  $> 1$  bis  $\leq 1,5$ -fache ULN oder AST  $> 1,5$ -fache ULN) reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollten eine engmaschige Überwachung der Toxizität durchgeführt werden und eine Reduktion der Cabazitaxel-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren soll vermieden werden, da diese die Plasmakonzentration von Cabazitaxel erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 1185 mg Alkohol (Ethanol) pro Durchstechflasche, entsprechend 395 mg/ml. Die Menge in einer Durchstechflasche dieses Arzneimittels entspricht weniger als 30 ml Bier oder 12 ml Wein.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel Auswirkungen auf Erwachsene und Jugendliche hat oder dass bei Kindern Auswirkungen wahrnehmbar sind. Bei kleinen Kindern können Auswirkungen möglich sein, z.B. Schläfrigkeit.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie alkoholabhängig sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Eine Dosis von 60 mg dieses Arzneimittels angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 17 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 2,8 mg/100 ml führen kann. Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

### Verhütungsmaßnahmen

Männer sollten während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Cabazitaxel Verhütungsmaßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel hauptsächlich (zu 80 % bis 90 %) durch CYP3A metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2).

### CYP3A-Inhibitoren

Die wiederholte Gabe von Ketoconazol (400 mg einmal täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, führte zu einer Abnahme der Cabazitaxel-Clearance um 20 %, was einem Anstieg der AUC um 25 % entspricht. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) vermieden werden, da eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Cabazitaxel auftreten kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Aprepitant, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, hatte keinen Einfluss auf die Cabazitaxel-Clearance.

### CYP3A-Induktoren

Die wiederholte Gabe von Rifampicin (600 mg einmal täglich), einem starken CYP3A-Induktor, führte zu einem Anstieg der Cabazitaxel-Clearance um 21 %, was einer Abnahme der AUC um 17 % entspricht. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) vermieden werden, da eine Abnahme der Plasmakonzentration von Cabazitaxel auftreten kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Außerdem sollten die Patienten keine Johanniskrautpräparate einnehmen.

### OATP1B1

Für Cabazitaxel konnte *in vitro* auch eine Hemmung der Transportproteine der organischen Anionentransportierenden Polypeptide OATP1B1 gezeigt werden. Das Risiko einer Interaktion mit OATP1B1-Substraten (z. B. Statine, Valsartan, Repaglinid) besteht, insbesondere während der Dauer der Infusion (1 Stunde) und bis zu 20 Minuten nach dem Ende der Infusion. Es wird ein Zeitintervall von 12 Stunden vor der Infusion und mindestens 3 Stunden nach dem Ende der Infusion vor Gabe von OATP1B1-Substraten empfohlen.

### Impfungen

Die Gabe von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch die Chemotherapie geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Cabazitaxel erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann aber vermindert sein.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Verhütungsmaßnahmen

Aufgrund des genotoxischen Risikos von Cabazitaxel (siehe Abschnitt 5.3) sollten Männer während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Cabazitaxel eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cabazitaxel bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternotoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Außerdem wurde gezeigt, dass Cabazitaxel die Plazentaschranke überschreitet (siehe Abschnitt 5.3). Wie auch andere zytotoxische Arzneimittel kann Cabazitaxel bei behandelten schwangeren Frauen Schädigungen des Embryos hervorrufen.

Cabazitaxel ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen..

### Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten bei Tieren zeigten, dass Cabazitaxel und seine Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cabazitaxel das Fortpflanzungssystem von männlichen Ratten und Hunden schädigt, es wurde jedoch kein Einfluss auf die männliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Angesichts der pharmakologischen Aktivität der Taxane, ihrem genotoxischen Potenzial über einen aneugenischen Mechanismus und der Tatsache, dass mehrere Stoffe aus dieser Arzneimittelklasse in tierexperimentellen Studien eine Beeinflussung der Fertilität gezeigt haben, können Auswirkungen auf die männliche Fertilität beim Menschen jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Männer, die mit Cabazitaxel behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cabazitaxel hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Fatigue und Schwindel auslösen kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie diese Nebenwirkungen während der Behandlung bei sich beobachten.



## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurde in 3 randomisierten, offenen, kontrollierten Studien (TROPIC, PROSELICA und CARD) bei insgesamt 1.092 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom beurteilt, die mit 25 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel einmal alle 3 Wochen behandelt wurden. Die Patienten erhielten im Median 6 bis 7 Zyklen Cabazitaxel.

Die Häufigkeiten aus der gepoolten Analyse dieser 3 Studien sind nachfolgend und in der Tabelle dargestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen in allen Schweregraden waren Anämie (99,0 %), Leukopenie (93,0 %), Neutropenie (87,9 %), Thrombozytopenie (41,1 %), Diarrhö (42,1 %), Fatigue (25,0 %) und Asthenie (15,4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten, waren Neutropenie (73,1 %), Leukopenie (59,5 %), Anämie (12,0 %), febrile Neutropenie (8,0 %) und Diarrhö (4,7 %).

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in allen 3 Studien (18,3 % in TROPIC, 19,5 % in PROSELICA und 19,8 % in CARD) mit ähnlicher Häufigkeit bei Patienten, die Cabazitaxel erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen ( $> 1,0$  %), die zum Abbruch der Behandlung mit Cabazitaxel führten, waren Hämaturie, Fatigue und Neutropenie.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 gemäß der MedDRA-Systemorganklassen-Terminologie und der Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrads dargestellt. Die Schwere der Nebenwirkungen wird gemäß CTCAE 4.0 eingestuft (Grad  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Die Häufigkeitsangaben basieren auf allen Schweregraden und sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 – Nebenwirkungen und hämatologische Auffälligkeiten, die bei der Behandlung mit Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon berichtet wurden, aus einer gepoolten Analyse (n = 1.092)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Schweregrade n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	neutropenische Infektion/Sepsis*		48 (4,4)		42 (3,8)
	septischer Schock			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Zellulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Harnwegsinfektionen		103 (9,4)		19 (1,7)
	Influenza		22 (2,0)		0
	Zystitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infektionen der oberen Atemwege		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 ( $<0,1$ )
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie <sup>a*</sup>	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anämie <sup>a</sup>	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leukopenie <sup>a</sup>	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Thrombozytopenie <sup>a</sup>	478 (44,1)			44 (4,1)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Schweregrade n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	
	febrile Neutropenie		87 (8,0)		87 (8,0)
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit			7 (0,6)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	192 (17,6)			11 (1,0)
	Dehydratation		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hyperglykämie		11 (1,0)		7 (0,6)
	Hypokaliämie			8 (0,7)	2 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit		45 (4,1)		0
	Angst		13 (1,2)		0
	Verwirrheitszustände		12 (1,1)		2 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie		64 (5,9)		0
	Geschmacksstörung		56 (5,1)		0
	periphere Neuropathie		40 (3,7)		2 (0,2)
	periphere sensorische Neuropathie		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polyneuropathie			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parästhesie		46 (4,2)		0
	Hypoästhesie		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Schwindelgefühl		63 (5,8)		0
	Kopfschmerzen		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Lethargie		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ischialgie			9 (0,8)	1 (<0,1)
Augenerkrankungen	Konjunktivitis		11 (1,0)		0
	verstärkte Tränensekretion		22 (2,0)		0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus			7 (0,6)	0
	Vertigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Herzerkrankungen*	Vorhofflimmern		14 (1,3)		5 (0,5)
	Tachykardie		11 (1,0)		1 (<0,1)
Gefäßerkrankungen	Hypotonie		38 (3,5)		5 (0,5)
	tiefe Beinvenenthrombose		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hypertonie		29 (2,7)		12 (1,1)
	Orthostasesyndrom			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Hitzewallungen		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Hitzegefühl			9 (0,8)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe		97 (8,9)		9 (0,8)
	Husten		79 (7,2)		0
	Schmerzen im Oropharynx		26 (2,4)		1 (<0,1)
	Pneumonie		26 (2,4)		16 (1,5)
	Lungenembolie		30 (2,7)		23 (2,1)
Erkrankungen des	Diarrhö	460 (42,1)			51 (4,7)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Schweregrade n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	
Gastrointestinaltrakt s	Übelkeit	347 (31,8)			14 (1,3)
	Erbrechen	207 (19,0)			14 (1,3)
	Obstipation	202 (18,5)			8 (0,7)
	Abdominalschmerz		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dyspepsie		53 (4,9)		0
	Schmerzen im Oberbauch		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hämorrhoiden		22 (2,0)		0
	gastroösophageale Refluxkrankheit		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Rektalblutung		14 (1,3)		4 (0,4)
	Mundtrockenheit		19 (1,7)		2 (0,2)
	Bauch aufgetrieben		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Stomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileus*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritis			10 (0,9)	0
	Colitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	gastrointestinale Perforation			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Gastrointestinalblutung			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie		80 (7,3)		0
	trockene Haut		23 (2,1)		0
	Erythem			8 (0,7)	0
	Nagelerkrankung		18 (1,6)		0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	166 (15,2)			24 (2,2)
	Arthralgie		88 (8,1)		9 (0,8)
	Schmerz in einer Extremität		76 (7,0)		9 (0,8)
	Muskelspasmen		51 (4,7)		0
	Myalgie		40 (3,7)		2 (0,2)
	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend		34 (3,1)		3 (0,3)
	muskuläre Schwäche		31 (2,8)		1 (0,2)
	Flankenschmerz		17 (1,6)		5 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	akutes Nierenversagen		21 (1,9)		14 (1,3)
	Nierenversagen			8 (0,7)	6 (0,5)
	Dysurie		52 (4,8)		0
	Nierenkolik		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hämaturie	205 (18,8)			33 (3,0)
	Pollakisurie		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hydronephrose		25 (2,3)		13 (1,2)
	Harnretention		36 (3,3)		4 (0,4)
	Harninkontinenz		22 (2,0)		0
	Harnleiterobstruktion			8 (0,7)	6 (0,5)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Schweregrade n (%)			Grad $\geq 3$ n (%)
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Beckenschmerz		20 (1,8)		5 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	333 (30,5)			42 (3,8)
	Asthenie	227 (20,8)			32 (2,9)
	Fieber		90 (8,2)		5 (0,5)
	peripheres Ödem		96 (8,8)		2 (0,2)
	Schleimhautentzündung		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Schmerz		36 (3,3)		7 (0,6)
	Brustkorbschmerz		11 (1,0)		2 (0,2)
	Ödem			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Schüttelfrost		12 (1,1)		0
	Unwohlsein		21 (1,9)		0
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt		81 (7,4)		0
	Aspartataminotransferase erhöht		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Transaminasen erhöht			7 (0,6)	1 (<0,1)

<sup>a</sup>Basierend auf Laborwerten,

\*Siehe unten stehenden detaillierten Abschnitt.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Neutropenie und neutropeniebedingte klinische Ereignisse*

Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit und den Schweregrad von Neutropenien verminderte (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenien  $\geq$  Grad 3, basierend auf Laborwerten, variierte je nach Einsatz von G-CSF zwischen 44,7 % und 76,7 %, wobei die niedrigste Häufigkeit bei prophylaktischer Anwendung von G-CSF berichtet wurde. In ähnlicher Weise lag die Häufigkeit des Auftretens von febriler Neutropenie  $\geq$  Grad 3 zwischen 3,2 % und 8,6 %.

Neutropenische Komplikationen (einschließlich febriler Neutropenie, neutropenischer Infektion/Sepsis und neutropenischer Kolitis), die in manchen Fällen einen tödlichen Verlauf nahmen, wurden bei Einsatz einer primären Prophylaxe mit G-CSF bei 4,0 % der Patienten berichtet und ansonsten bei 12,8 % der Patienten.

#### *Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen*

In der gepoolten Analyse traten kardiale Ereignisse bei 5,5 % der Patienten auf, von denen 1,1 % Herzrhythmusstörungen  $\geq$  Grad 3 aufwiesen. Die Inzidenz von Tachykardien betrug unter Cabazitaxel 1,0 %, davon erreichten weniger als 0,1 %  $\geq$  Grad 3. Die Inzidenz von Vorhofflimmern betrug 1,3 %. Fälle von Herzinsuffizienz mit Herzversagen wurden für 2 Patienten berichtet (0,2 %), davon einer mit tödlichem Verlauf. Kammerflimmern mit Todesfolge wurde bei einem Patienten (0,3 %) und Herzstillstand bei 3 Patienten (0,5 %) berichtet. Keiner der Fälle wurde durch die Prüfarzte auf die Cabazitaxel-Gabe zurückgeführt.

#### *Hämaturie*

In der gepoolten Analyse betrug die Häufigkeit von Hämaturie aller Schweregrade 18,8 % bei der Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> (siehe Abschnitt 5.1). In knapp der Hälfte aller Fälle wurden Störfaktoren wie Krankheitsprogression, die Anwendung medizinischer Instrumente, Infektion oder Behandlung mit Antikoagulanzen/NSAID/Acetylsalicylsäure ermittelt.

#### *Sonstige Auffälligkeiten der Laborwerte*

In der gepoolten Analyse betrugen die Häufigkeiten des Auftretens von Anämien  $\geq$  Grad 3, erhöhten Laborwerten für AST, ALT und Bilirubin 12,0 %, 1,3 %, 1,0 % bzw. 0,5 %.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*

Colitis (einschließlich Enterocolitis und neutropene Enterocolitis) und Gastritis sind beobachtet worden. Gastrointestinalblutung, gastrointestinale Perforation und Ileus (Darmobstruktion) sind ebenso berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Erkrankungen der Atemwege*

Fälle von interstitieller Pneumonie/Pneumonitis und interstitieller Lungenerkrankung, manchmal tödlich verlaufend, wurden mit nicht bekannter Häufigkeit beobachtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Zystitis, bedingt durch strahleninduzierte Reaktionen (sog. Radiation-Recall-Phänomen), einschließlich hämorrhagischer Zystitis, wurde gelegentlich beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 4.2

#### Andere besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Von den 1.092 Patienten, die in den Prostatakarzinom-Studien mit 25 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel behandelt wurden, waren 755 Patienten 65 Jahre und älter, 238 Patienten davon waren älter als 75 Jahre. Die folgenden nichthämatologischen Nebenwirkungen wurden mit einer um  $\geq$  5 % höheren Häufigkeit bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten berichtet: Fatigue (33,5 % vs. 23,7 %), Asthenie (23,7 % vs. 14,2 %), Obstipation (20,4 % vs. 14,2 %) bzw. Dyspnoe (10,3 % vs. 5,6 %). Neutropenie (90,9 % vs. 81,2 %) und Thrombozytopenie (48,8 % vs. 36,1 %) waren ebenfalls um 5 % erhöht bei Patienten ab dem Alter von 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten. Für Neutropenie und febrile Neutropenie  $\geq$  Grad 3 wurde der größte Unterschied in der Häufigkeit zwischen beiden Altersgruppen berichtet (14 % bzw. 4 % höher bei Patienten  $\geq$  65 Jahre im Vergleich zu Patienten < 65 Jahre) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Meldungen des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es ist kein Antidot für Cabazitaxel bekannt. Die zu erwartenden Komplikationen bei einer Überdosierung würden in einer Verstärkung der Nebenwirkungen, z. B. der Knochenmarksuppression und der gastrointestinalen Störungen, bestehen.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient in einen spezialisierten Bereich gebracht und engmaschig überwacht werden. Nachdem eine Überdosierung bei den Patienten festgestellt wurde, sollen sie schnellstmöglich mit G-CSF behandelt werden. Zur Behandlung der Symptome sollten weitere geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Taxane,  
ATC-Code: L01CD04.

#### Wirkmechanismus

Cabazitaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer Störung des Mikrotubuli-Netzwerkes in den Zellen beruht. Cabazitaxel bindet an Tubulin und unterstützt dessen Einbau in Mikrotubuli, während es gleichzeitig einem Abbau der Mikrotubuli entgegenwirkt. Dies führt zur Stabilisierung der Mikrotubuli und in der Folge zur Hemmung zellulärer Funktionen in Mitose und Interphase.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Cabazitaxel zeigte ein breites Spektrum antitumoraler Wirkung gegen fortgeschrittene humane Tumor-Xenotransplantate in Mäusen. Cabazitaxel ist bei Docetaxel-sensitiven Tumoren wirksam. Außerdem zeigte Cabazitaxel eine Aktivität bei Tumormodellen, die nicht auf eine Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, ansprachen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurde in einer randomisierten, offenen, internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie (Studie EFC6193) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt waren, beurteilt.

Die Gesamtüberlebenszeit war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie.

Sekundäre Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival* [PFS], definiert als Zeitspanne zwischen der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Tumorprogression, Anstieg des prostataspezifischen Antigens [PSA], Schmerzprogression oder Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat), Tumoransprechraten, wobei die Beurteilung des Ansprechens solider Tumore nach den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* [RECIST]-Kriterien erfolgte, PSA-Progression (definiert als ein  $\geq 25\%$  iger oder  $> 50\%$  iger Anstieg bei PSA-Non-Respondern bzw. PSA-Respondern), Ansprechen des PSA (ein Abfall des Serum-PSA-Spiegels um mindestens 50 %), Schmerzprogression (bewertet mittels der Schmerzskala *Present Pain Intensity* [PPI] mit einem Fragebogen nach McGill-Melzack und einem Analgetika-Score [AS]) und Schmerzensprechen (definiert als Reduktion des PPI um mindestens 2 Punkte im Vergleich zum medianen Ausgangswert und gleichzeitig kein Anstieg des AS oder Reduktion des Analgetikaverbrauchs um  $\geq 50\%$  im Vergleich zum durchschnittlichen Ausgangswert des AS und gleichzeitig kein Anstieg des Schmerzes).

Insgesamt wurden 755 Patienten randomisiert und entweder einer Behandlung mit 25 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon über maximal 10 Zyklen (n = 378) oder einer Behandlung mit 12 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon über maximal 10 Zyklen (n = 377) zugeordnet.

In diese Studie wurden Patienten über 18 Jahre mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und nach den RECIST-Kriterien messbarer Erkrankung oder nicht messbarer Erkrankung mit erhöhtem PSA-Spiegel oder Auftreten neuer Läsionen sowie einem Allgemeinzustand von 0–2 gemäß ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) eingeschlossen. Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen: Neutrophilenzahl  $> 1.500/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $> 100.000/\text{mm}^3$ , Hämoglobin  $> 10 \text{ g/dl}$ , Kreatinin  $< 1,5$ -Fache des oberen Normalwertes, Gesamtbilirubin  $< 1$ -Fache des oberen Normalwertes, AST und ALT  $< 1,5$ -Fache der oberen Normalwerte.

Patienten mit einer Anamnese von dekompensierter Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder Patienten mit unkontrollierten Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris und/oder Hypertonie wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Demografische Merkmale einschließlich Alter, ethnischer Zugehörigkeit und ECOG-Allgemeinzustand (0–2) waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. In der Cabazitaxel-Gruppe lag das Durchschnittsalter bei 68 Jahren (Spanne 46–92), und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war 83,9 % Kaukasier, 6,9 % Asiaten, 5,3 % Patienten mit schwarzer Hautfarbe und 4 % andere ethnische Zugehörigkeit.

Die mediane Zyklenanzahl betrug 6 in der Cabazitaxel-Gruppe und 4 in der Mitoxantron-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die die Studienbehandlung beendet haben (10 Zyklen), betrug 29,4 % in der Cabazitaxel-Gruppe und 13,5 % in der Vergleichsgruppe.

Die Gesamtüberlebenszeit war mit Cabazitaxel signifikant länger im Vergleich zu Mitoxantron (15,1 Monate vs. 12,7 Monate) mit einer 30%igen Reduktion des Todesfallrisikos im Vergleich zu Mitoxantron (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1).

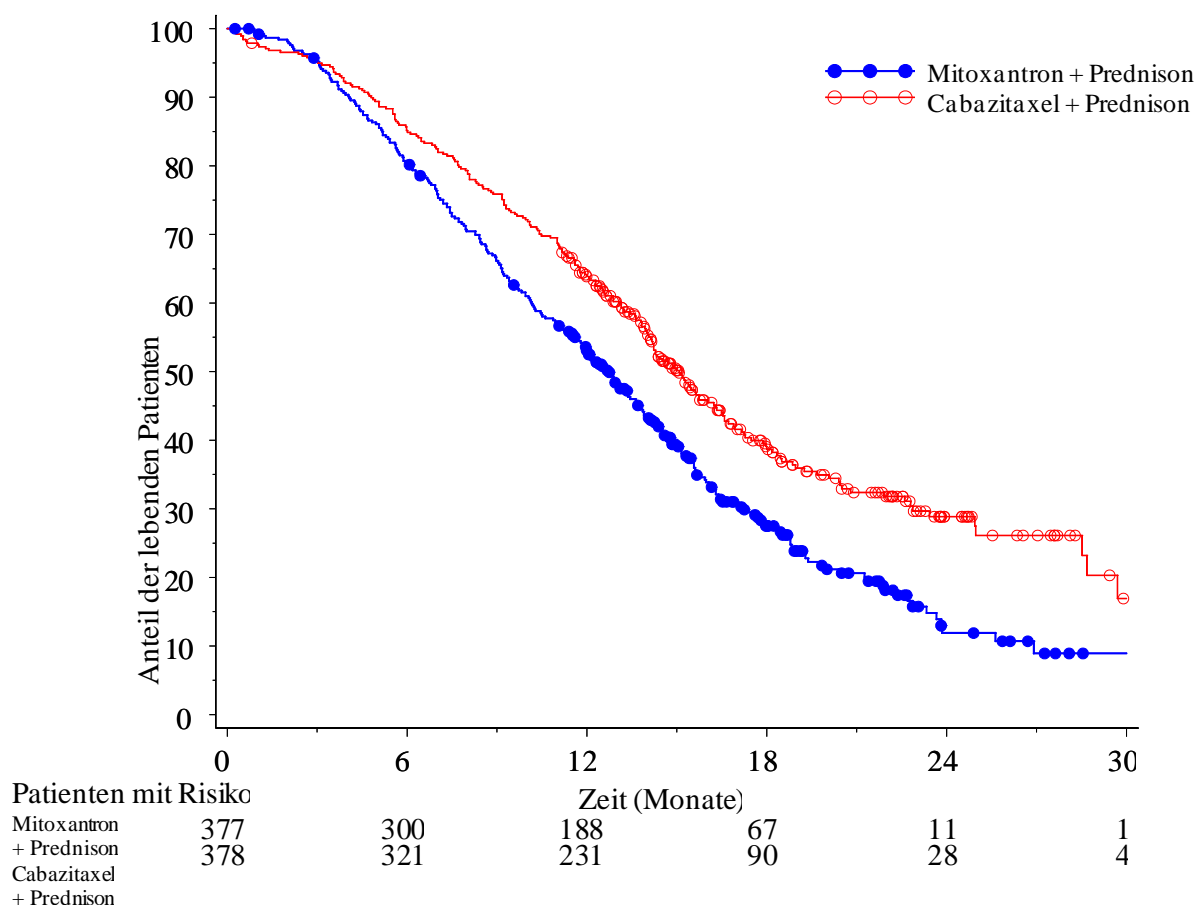
Eine Subgruppe von 59 Patienten hatte vorher eine kumulative Dosis von < 225 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel erhalten (29 Patienten im Cabazitaxel-Behandlungsarm, 30 Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm). In dieser Patientengruppe gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit (HR [95 % CI] 0,96 [0,49–1,86]).

Tabelle 3 – Wirksamkeit von Cabazitaxel in der Studie EFC6193 bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

	<b>Cabazitaxel + Prednison</b> <b>n = 378</b>	<b>Mitoxantron + Prednison</b> <b>n = 377</b>
<b>Gesamtüberlebenszeit</b>		
Anzahl der Todesfälle (%)	234 (61,9 %)	279 (74 %)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 % CI)	15,1 (14,1–16,3)	12,7 (11,6–13,7)
Hazard Ratio (HR) <sup>1</sup> (95 % CI)	0,70 (0,59–0,83)	
p-Wert	< 0,0001	

<sup>1</sup>Geschätzte Hazard Ratio nach dem Cox-Modell; eine Hazard Ratio von weniger als 1 favorisiert Cabazitaxel.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtüberlebenszeit (EFC6193)



Im Cabazitaxel-Behandlungsarm gab es eine Verbesserung des PFS im Vergleich zum Mitoxantron-Behandlungsarm; 2,8 (2,4–3,0) Monate vs. 1,4 (1,4–1,7) Monate, HR (95 % CI): 0,74 (0,64–0,86),  $p < 0,0001$ .

Die Tumoransprechrates waren bei Patienten im Cabazitaxel-Behandlungsarm mit 14,4 % (95 % CI: 9,6–19,3) signifikant höher im Vergleich zu 4,4 % (95 % CI: 1,6–7,2) für die Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm,  $p = 0,0005$ .

Der sekundäre Endpunkt zum PSA-Ansprechen war im Cabazitaxel-Behandlungsarm positiv. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 6,4 Monate (95 % CI: 5,1–7,3) für Patienten im Cabazitaxel-Behandlungsarm, verglichen mit 3,1 Monaten (95 % CI: 2,2–4,4) im Mitoxantron-Behandlungsarm, HR 0,75 Monate (95 % CI: 0,63–0,90),  $p = 0,0010$ . Die PSA-Ansprechrates betrug bei Patienten im Cabazitaxel-Behandlungsarm 39,2 % (95 % CI: 33,9–44,5) vs. 17,8 % bei Patienten im Mitoxantron-Behandlungsarm (95 % CI: 13,7–22,0),  $p = 0,0002$ .

Hinsichtlich Schmerzprogression und Schmerzansprechen gab es statistisch gesehen keinen Unterschied in beiden Behandlungsarmen.

In einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zur Nichtunterlegenheit (Studie EFC11785) erhielten 1.200 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt worden waren, randomisiert Cabazitaxel in einer Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> (n = 602) oder 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 598). Die Gesamtüberlebenszeit war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu 25 mg/m<sup>2</sup> (siehe Tabelle 4). Ein statistisch signifikant höherer Anteil ( $p < 0,001$ ) der Patienten in der Gruppe mit 25 mg/m<sup>2</sup> (42,9 %) als in der Gruppe mit 20 mg/m<sup>2</sup>



(29,5 %) zeigte ein Ansprechen des PSA. Bei Patienten mit 20 mg/m<sup>2</sup> wurde im Vergleich zu Patienten mit 25 mg/m<sup>2</sup> ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine PSA-Progression beobachtet (HR 1,195; 95 % CI: 1,025–1,393). Im Hinblick auf die anderen sekundären Endpunkte (PFS, Tumor- und Schmerzansprechen, Tumor- und Schmerzprogression sowie vier Subkategorien von FACT-P) zeigte sich kein statistischer Unterschied.

Tabelle 4 – Gesamtüberlebenszeit in der Studie EFC11785 im Behandlungsarm Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zum Behandlungsarm Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> (*Intent-to-treat*-Analyse) – Primärer Wirksamkeitsendpunkt

	<b>CBZ20 + PRED</b> <b>n = 598</b>	<b>CBZ25 + PRED</b> <b>n = 602</b>
<b>Gesamtüberlebenszeit</b>		
Anzahl der Todesfälle, n (%)	497 (83,1 %)	501 (83,2 %)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95 % CI)	13,4 (12,19–14,88)	14,5 (13,47–15,28)
Hazard Ratio <sup>a</sup>		
versus CBZ25 + PRED	1,024	-
98,89 % UCI einseitig	1,184	-
95 % LCI einseitig	0,922	-

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED = Prednison/Prednisolon  
CI = Konfidenzintervall, LCI = Untere Grenze des Konfidenzintervalls, UCI = Obere Grenze des Konfidenzintervalls

<sup>a</sup> Hazard Ratio, geschätzt nach einem Cox-Regressionsmodell mit proportionalen Hazards. Eine Hazard Ratio < 1 gibt ein niedrigeres Risiko für Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu 25 mg/m<sup>2</sup> an.

Das in der Studie EFC11785 für Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> beobachtete Sicherheitsprofil war qualitativ und quantitativ mit dem in der Studie EFC6193 beobachteten Profil vergleichbar. Die Studie EFC11785 belegte ein besseres Sicherheitsprofil für die Cabazitaxel-Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup>.

Tabelle 5 – Zusammenfassung der Sicherheitsdaten im Behandlungsarm Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zum Behandlungsarm Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> in der Studie EFC11785

	<b>CBZ20 + PRED</b> <b>n = 580</b>	<b>CBZ25 + PRED</b> <b>n = 595</b>
Mediane Anzahl der Zyklen/mediane Behandlungsdauer	6/18 Wochen	7/21 Wochen
Anzahl der Patienten mit Dosisreduktion n (%)	Von 20 auf 15 mg/m <sup>2</sup> : 58 (10,0 %) Von 15 auf 12 mg/m <sup>2</sup> : 9 (1,6 %)	Von 25 auf 20 mg/m <sup>2</sup> : 128 (21,5 %) Von 20 auf 15 mg/m <sup>2</sup> : 19 (3,2 %) Von 15 auf 12 mg/m <sup>2</sup> : 1 (0,2 %)
<b>Nebenwirkungen aller Schweregrade<sup>a</sup> (%)</b>		
Diarrhö	30,7	39,8
Übelkeit	24,5	32,1
Fatigue	24,7	27,1
Hämaturie	14,1	20,8
Asthenie	15,3	19,7
Appetit vermindert	13,1	18,5
Erbrechen	14,5	18,2

Obstipation	17,6	18,0
Rückenschmerzen	11,0	13,9
Klinisch relevante Neutropenie	3,1	10,9
Harnwegsinfektion	6,9	10,8
Periphere sensorische Neuropathie	6,6	10,6
Geschmacksstörung	7,1	10,6

#### **Nebenwirkungen Grad $\geq 3^b$ (%)**

Klinisch relevante Neutropenie	2,4	9,6
Febrile Neutropenie	2,1	9,2

#### **Hämatologische Auffälligkeiten<sup>c</sup> (%)**

Neutropenie Grad $\geq 3$	41,8	73,3
Anämie Grad $\geq 3$	9,9	13,7
Thrombozytopenie Grad $\geq 3$	2,6	4,2

---

CBZ20 = Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>, CBZ25 = Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, PRED = Prednison/Prednisolon

a Nebenwirkungen aller Schweregrade mit einer Häufigkeit > 10 %

b Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  mit einer Häufigkeit > 5 %

c Basierend auf Laborwerten

In einer prospektiven, multinationalen, randomisierten, aktiv kontrollierten und offenen Phase-IV-Studie (LPS14201/CARD-Studie) wurden 255 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor in beliebiger Reihenfolge ein Docetaxel-basiertes Therapieschema und einen Androgenrezeptor-(AR)-gerichteten Wirkstoff (Abirateron oder Enzalutamid, mit Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn) erhielten, auf eine Behandlung mit 25 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel alle 3 Wochen in Kombination mit täglich 10 mg Prednison/Prednisolon (n = 129) oder eine Behandlung mit AR-gerichtetem Wirkstoff (1000 mg Abirateron einmal täglich in Kombination mit zweimal täglich 5 mg Prednison/Prednisolon oder einmal täglich 160 mg Enzalutamid) (n = 126) randomisiert. Das von der *Prostate Cancer Working Group 2* (PCWG2) definierte radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) war der primäre Endpunkt. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die PSA- und die Tumoransprechraten.

Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Vor Behandlungsbeginn betrug das Alter im Median 70 Jahre, 95 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0–1 und der mediane Gleason-Score betrug 8. Bei 61 % der Patienten handelte es sich bei der Vorbehandlung um einen AR-gerichteten Wirkstoff nach einer Docetaxel-basierten Behandlung.

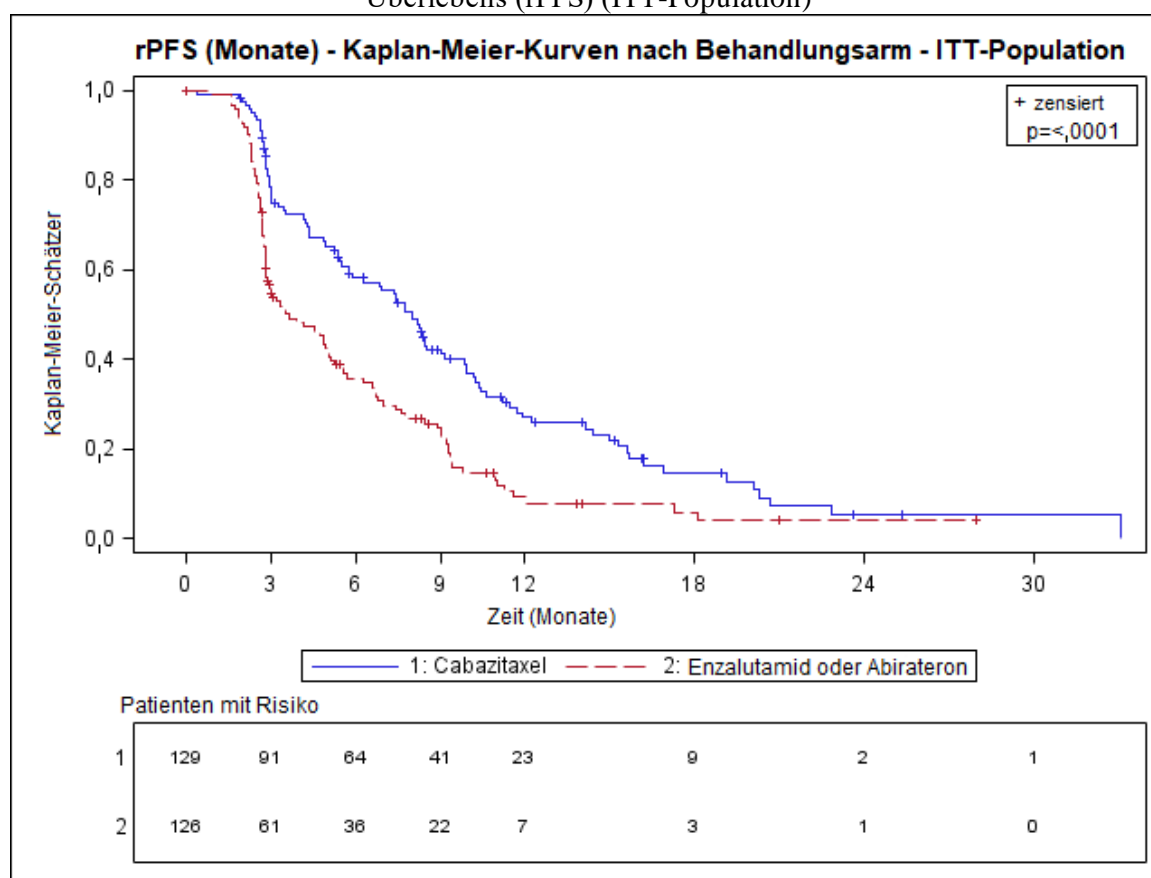
Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: rPFS war mit Cabazitaxel im Vergleich zu den AR-gerichteten Wirkstoffen signifikant länger (8,0 Monate vs. 3,7 Monate), wobei das Risiko einer radiographischen Progression im Vergleich zu AR-gerichteten Wirkstoffen um 46 % verringert war (siehe Tabelle 6 und Abbildung 2).

Tabelle 6 – Wirksamkeit von Cabazitaxel in der CARD-Studie bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*Intent-to-treat-Analyse*) – radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)

	Cabazitaxel + Prednison/Prednisolon + G-CSF	AR-gerichtete Wirkstoffe: Abirateron + Prednison/Prednisolon oder Enzalutamid
	n = 129	n = 126
Anzahl der Ereignisse am Stichtag (%)	95 (73,6 %)	101 (80,2 %)
Mediane rPFS (Monate) (95 % CI)	8,0 (5,7–9,2)	3,7 (2,8–5,1)
Hazard Ratio (HR) (95 % CI)	0,54 (0,40–0,73)	
p-Wert <sup>1</sup>	< 0,0001	

<sup>1</sup>Stratifizierter Log-Rank-Test, Signifikanzniveau = 0,05

Abbildung 2 – Primärer Endpunkt: Kaplan-Meier-Plot des radiographisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) (ITT-Population)



Kreuze zeigen zensierte Daten an.

Geplante Subgruppenanalysen für rPFS, basierend auf Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, ergaben eine Hazard Ratio von 0,61 (95 % CI: 0,39–0,96) bei Patienten, die zuvor einen AR-gerichteten Wirkstoff gefolgt von Docetaxel erhalten hatten, und eine Hazard Ratio von 0,48 (95 % CI: 0,32–0,70) bei Patienten, die zuvor Docetaxel gefolgt von einem AR-gerichteten Wirkstoff erhalten hatten.

Cabazitaxel zeigte sich den AR-gerichteten Komparatoren für jeden der zum Signifikanzniveau getesteten sekundären Hauptendpunkte einschließlich des Gesamtüberlebens statistisch überlegen (13,6 Monate im Cabazitaxel-Arm vs. 11,0 Monate im AR-gerichteten Wirkstoffarm; HR 0,64; 95 % CI: 0,46–0,89;  $p = 0,008$ ), progressionsfreies Überleben (4,4 Monate im Cabazitaxel-Arm vs. 2,7 Monate im AR-gerichteten Wirkstoffarm; HR 0,52; 95 % CI: 0,40–0,68), bestätigte PSA-Ansprechrates (36,3 % im Cabazitaxel-Arm vs. 14,3 % im AR-gerichteten Wirkstoffarm,  $p = 0,0003$ )

und höchste Tumorsprechrate (36,5 % im Cabazitaxel-Arm vs. 11,5 % im AR-gerichteten Wirkstoffarm,  $p = 0,004$ ).

Das in der CARD-Studie beobachtete Sicherheitsprofil von 25 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel stimmte insgesamt mit dem in den TROPIC- und PROSELICA-Studien beobachteten überein (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen  $\geq$  Grad 3 betrug 53,2 % im Cabazitaxel-Arm vs. 46,0 % im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse  $\geq$  Grad 3 betrug 31,7 % im Cabazitaxel-Arm vs. 37,1 % im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Der Anteil an Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse dauerhaft abbrachen, betrug 19,8 % im Cabazitaxel-Arm vs. 8,1 % im AR-gerichteten Wirkstoffarm. Der Anteil an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte, betrug 5,6 % im Cabazitaxel-Arm vs. 10,5 % im AR-gerichteten Wirkstoffarm.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Cabazitaxel von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Cabazitaxel wurde in einer offenen, multizentrischen Phase-1/2-Studie mit insgesamt 39 Kindern und Jugendlichen (im Alter zwischen 4 und 18 Jahren im Phase-1-Teil der Studie und zwischen 3 und 16 Jahren im Phase-2-Teil der Studie) untersucht. Im Phase-2-Teil konnte bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktärem diffusen intrinsischen Ponsgliom (DIPG) und hochgradigem Gliom (HGG), die mit 30 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel als Monotherapie behandelt wurden, keine Wirksamkeit nachgewiesen werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Eine populationspharmakokinetische Untersuchung wurde bei 170 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren ( $n = 69$ ), metastasiertem Brustkrebs ( $n = 34$ ) und metastasiertem Prostatakarzinom ( $n = 67$ ) durchgeführt. Diese Patienten erhielten Cabazitaxel wöchentlich oder alle 3 Wochen in Dosen zwischen 10 bis 30 mg/m<sup>2</sup>.

### Resorption

Nach Gabe einer 1-stündigen intravenösen Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ( $n = 67$ ) betrug die  $C_{\max}$  226 ng/ml (Variationskoeffizient [VK]: 107 %). Sie wurde am Ende der 1-stündigen Infusion ( $t_{\max}$ ) erreicht. Die mittlere AUC lag bei 991 ng•h/ml (VK: 34 %).

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren ( $n = 126$ ) wurde keine wesentliche Abweichung der Dosisproportionalität im Dosisbereich von 10 bis 30 mg/m<sup>2</sup> beobachtet.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) betrug im Steady State 4.870 l (2.640 l/m<sup>2</sup> bei einem Patienten mit einer medianen KOF von 1,84 m<sup>2</sup>).

*In vitro* betrug die Bindung von Cabazitaxel an Humanserumproteine 89–92 % und war bis zu 50.000 ng/ml – der maximalen in klinischen Studien beobachteten Konzentration – nicht sättigbar. Cabazitaxel bindet hauptsächlich an Humanserumalbumin (82,0 %) und Lipoproteine (87,9 % an HDL, 69,8 % an LDL und 55,8 % an VLDL). *In vitro* lag das Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis in Humanblut zwischen 0,90 und 0,99. Dies weist darauf hin, dass Cabazitaxel gleichmäßig auf Blut und Plasma verteilt ist.

### Biotransformation

Cabazitaxel wird überwiegend in der Leber metabolisiert (> 95 %), hauptsächlich durch das CYP3A-Isoenzym (zu 80 % bis 90 %). Cabazitaxel ist die vorwiegend in humanem Plasma zirkulierende Komponente. Im Plasma wurden sieben Metaboliten gefunden (einschließlich der 3 aktiven Metaboliten, die durch O-Demethylierung entstehen), wobei der Hauptmetabolit 5 % der Cabazitaxel-Exposition ausmacht. Ungefähr 20 Cabazitaxel-Metaboliten werden beim Menschen im Urin und in den Fäzes ausgeschieden.

Basierend auf *In-vitro*-Studien besteht das potenzielle Risiko, dass Cabazitaxel in klinisch relevanten Konzentrationen den Abbau von Arzneimitteln hemmt, die vorwiegend Substrate von CYP3A sind. Jedoch hat eine klinische Studie gezeigt, dass Cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>, gegeben als eine einzelne Infusion über eine Stunde) nicht den Plasmaspiegel von Midazolam, einem Testsubstrat für CYP3A, verändert. Deshalb wird bei der gleichzeitigen Gabe von CYP3A-Substraten und Cabazitaxel in therapeutischen Dosen keine klinische Beeinflussung erwartet.

Es besteht kein potenzielles Risiko der Hemmung des Abbaus von Arzneimitteln, die hauptsächlich Substrate anderer CYP-Enzyme sind (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 und 2D6), noch besteht ein potenzielles Risiko, dass Cabazitaxel den Abbau von Arzneimitteln induziert, die Substrate von CYP1A, CYP2C9 und CYP3A sind. Cabazitaxel bewirkte *in vitro* keine Hemmung des hauptsächlichsten Biotransformationswegs von Warfarin in 7-Hydroxywarfarin, der über CYP2C9 vermittelt wird. Daher sind *in vivo* keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Cabazitaxel und Warfarin zu erwarten.

Cabazitaxel bewirkte *in vitro* keine Hemmung der *Multidrug-Resistance*-Proteine (MRP) MRP1 und MRP2 oder organischer Kationen-Transporter (OCT1). Cabazitaxel hemmt den Transport von P-Glycoprotein (PgP) (Digoxin, Vinblastin), des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (*Breast-Cancer-Resistant-Protein*, BCRP) (Methotrexat) und organische Anionen-transportierende Polypeptide OATP1B3 (CCK8) bei Konzentrationen von mindestens dem 15-Fachen der unter klinischen Bedingungen beobachteten Konzentration, während es den Transport von OATP1B1 (Estradiol-17 $\beta$ -glucuronid) bereits bei dem 5-Fachen der unter klinischen Bedingungen beobachteten Konzentration hemmt. Daher ist *in vivo* das Risiko einer Interaktion mit MRP-, OCT1-, PgP-, BCRP- und OATP1B3-Substraten bei einer Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> unwahrscheinlich. Das Risiko einer Interaktion mit OATP1B1-Transportern ist möglich, insbesondere während der Dauer der Infusion (1 Stunde) und bis zu 20 Minuten nach dem Ende der Infusion (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Nach einer 1-stündigen intravenösen Infusion von [<sup>14</sup>C]-Cabazitaxel in einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> wurden ca. 80 % der verabreichten Dosis innerhalb von 2 Wochen ausgeschieden. Cabazitaxel wird hauptsächlich in den Fäzes in Form zahlreicher Metaboliten (76 % der Dosis) ausgeschieden, während die renale Ausscheidung von Cabazitaxel und seinen Metaboliten weniger als 4 % der Dosis ausmacht (2,3 % als unverändertes Arzneimittel im Urin).

Cabazitaxel hatte eine hohe Plasma-Clearance von 48,5 l/h (26,4 l/h/m<sup>2</sup> bei einem Patienten mit einer medianen KOF von 1,84 m<sup>2</sup>) und eine lange terminale Halbwertszeit von 95 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Untersuchung bei 70 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter (57 zwischen 65 bis 75 Jahren und 13 Patienten älter als 75 Jahre) wurde kein Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel beobachtet.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabazitaxel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Cabazitaxel wird hauptsächlich in hepatisch metabolisierter Form ausgeschieden.

Eine konkrete Studie mit 43 Krebspatienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel durch leicht (Gesamt-Bilirubin  $> 1$  bis  $\leq 1,5$ -fache ULN oder AST  $> 1,5$ -fache ULN) oder mäßig (Gesamt-Bilirubin  $> 1,5$  bis  $\leq 3,0$ -fache ULN) eingeschränkte Leberfunktion. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) betrug jeweils 20 beziehungsweise 15 mg/m<sup>2</sup>. Bei 3 Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin  $> 3$ -fache ULN) wurde eine Abnahme der Clearance um 39 % im Vergleich zu Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion beobachtet, was auf eine gewisse Beeinflussung der Pharmakokinetik von Cabazitaxel durch eine schwer eingeschränkte Leberfunktion hindeutet. Die MTD von Cabazitaxel bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht nachgewiesen.

Auf der Grundlage von Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sollte die Dosis von Cabazitaxel bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Cabazitaxel ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Cabazitaxel wird nur in sehr geringen Mengen über die Nieren ausgeschieden (2,3 % der Dosis). Eine populationspharmakokinetische Analyse an 170 Patienten, die 14 Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) und 59 Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) einschloss, zeigte jedoch, dass eine leichte bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Cabazitaxel hatte. Dies wurde durch eine konkrete vergleichende pharmakokinetische Studie bei Patienten mit solidem Krebs mit normaler Nierenfunktion (8 Patienten), mittlerer (8 Patienten) und schwerer (9 Patienten) Nierenfunktionsstörung, die mehrere Zyklen bis zu 25 mg/m<sup>2</sup> Cabazitaxel als einzelne intravenöse Infusion erhielten, bestätigt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Hunden nach Gabe einer Einzeldosis, 5-tägiger und wöchentlicher Gabe nach niedrigerer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren arterioläre/periarterioläre Lebernekrose, Hyperplasie der Gallengänge und/oder Leberzellnekrose (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Prüfungen beobachtet wurden, aber bei Ratten in Studien zur Beurteilung der Toxizität nach wiederholter Gabe nach höherer Exposition als im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Störungen am Auge, charakterisiert durch subkapsuläre Schwellung/Degeneration der Linsenfasern. Diese Effekte waren nach 8 Wochen teilweise reversibel.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Karzinogenität mit Cabazitaxel durchgeführt. Cabazitaxel führte im Rückmutationstest an Bakterien (Ames-Test) nicht zu Mutationen. In einem *In-vitro*-Test an humanen Lymphozyten erwies es sich als nicht klastogen (keine Induktion struktureller Chromosomenaberrationen, aber es erhöhte die Anzahl polyploider Zellen) und in einem *In-vivo*-Test bei Ratten führte es zu einer Zunahme der Mikronuklei. Diese Befunde zur Genotoxizität (über einen aneugenischen Mechanismus) decken sich mit der pharmakologischen Aktivität des Arzneistoffs (Hemmung des Abbaus von Tubulin).

Cabazitaxel führte nicht zu einer Beeinträchtigung des Paarungsverhaltens oder der Fertilität von behandelten männlichen Ratten. In Studien zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter Gabe wurden jedoch bei Ratten eine Degeneration der Samenblase und eine Atrophie der Hodenkanälchen sowie bei Hunden eine Degeneration der Hoden (minimale Einzelzellnekrose im Epithel der Nebenhoden) beobachtet. Die Exposition bei Tieren war gleich oder niedriger als bei Menschen, die klinisch relevante Dosen von Cabazitaxel erhalten.

Cabazitaxel führte zu embryofetaler Toxizität bei weiblichen Ratten, die intravenös einmal täglich während der Schwangerschaft von Tag 6 bis 17 behandelt wurden. Dies war verbunden mit maternaler Toxizität und zeigte sich im Absterben der Föten und vermindertem mittleren Gewicht der Föten, verbunden mit einer verzögerten Skelettossifikation. Die Exposition bei Tieren war niedriger als bei Menschen, die klinisch relevante Dosen von Cabazitaxel erhalten. Cabazitaxel ging bei Ratten in die Plazenta über.

Bei Ratten gingen bis zu 1,5 % der verabreichten Dosis Cabazitaxel und seiner Metaboliten über einen Zeitraum von 24 Stunden in die Muttermilch über.

#### Beurteilung der Risiken für die Umwelt

Ergebnisse von Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt weisen darauf hin, dass Cabazitaxel kein erhebliches Risiko für die aquatische Umwelt darstellt (siehe Abschnitt 6.6 zur Beseitigung von nicht verwendetem Arzneimittel).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Polysorbat 80  
Citronensäure  
Ethanol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse oder Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung verwendet werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

#### Nach dem Öffnen

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch und sollte nach dem Öffnen sofort verwendet werden. Für den Fall, dass sie nicht sofort verwendet werden, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

#### Nach endgültiger Verdünnung im Infusionsbeutel/-flasche

Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 8 Stunden (15 °C–30 °C) einschließlich der 1-stündigen Infusionsdauer bei Raumtemperatur und 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank einschließlich der Infusionsdauer von 1 Stunde nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Konzentrat in einer röhrenförmigen 6-ml-Klarglas-Durchstechflasche (Typ I), verschlossen mit einem grauen 20-mm-Stopfen aus Silikongummi (Typ 1) mit Teflonfilm auf der Stopfenoberfläche, der mit einer Aluminiumkappe mit einem violetten *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff versiegelt ist.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche für den einmaligen Gebrauch.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Cabazitaxel sollte nur von im Umgang mit Zytostatika erfahrenem Personal zubereitet und angewendet werden. Schwangeres Personal darf nicht mit dem Arzneimittel umgehen. Wie auch bei jeder anderen zytostatischen Substanz müssen beim Umgang mit und der Zubereitung von Cabazitaxel-Lösungen Vorsichtsmaßnahmen wie die Verwendung geschlossener Systeme (*containment*-Transfersysteme) und einer Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) sowie die Einhaltung von Verfahrensanweisungen zur Zubereitung beachtet werden. Bei Kontamination der Haut zu irgendeinem Zeitpunkt beim Umgang mit Cabazitaxel muss diese umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut muss sofort mit viel Wasser gespült werden.

### Zubereitung für die intravenöse Verabreichung

Dieses Arzneimittel darf NICHT zusammen mit anderen Cabazitaxel-haltigen Arzneimitteln verwendet werden, die eine unterschiedliche Cabazitaxel-Konzentration enthalten. Cabazitaxel Accord enthält 20 mg/ml Cabazitaxel (mindestens 3 ml entnehmbares Volumen).

Jede Durchstechflasche ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und sollte sofort verwendet werden. Nicht verwendete Lösungen sind zu entsorgen.

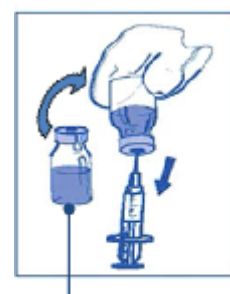
Möglicherweise ist mehr als eine Durchstechflasche Cabazitaxel Accord erforderlich, um die verschriebene Dosis zu verabreichen.

Der Verdünnungsprozess zur Zubereitung der Infusionslösung muss aseptisch erfolgen.

### *Zubereitung der Infusionslösung*

#### **Schritt 1**

Entnehmen Sie unter aseptischen Bedingungen das entsprechende Volumen Cabazitaxel Accord (das 20 mg/ml Cabazitaxel enthält) mit einer graduierten Spritze, die mit einer Nadel ausgestattet ist. Beispielsweise benötigen Sie bei einer Dosis von 45 mg Cabazitaxel 2,25 ml Cabazitaxel Accord.



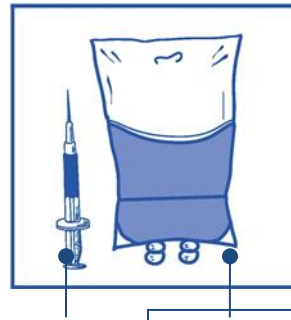
Konzentrat 20  
mg/ml

#### **Schritt 2**

Injizieren Sie die Lösung in ein PVC-freies Infusionsbehältnis mit entweder 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung zur Infusion. Die



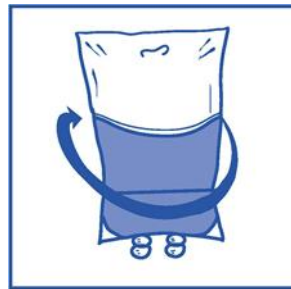
Konzentration der Infusionslösung sollte zwischen 0,10 mg/ml und 0,26 mg/ml liegen.



5%ige Glucoselösung  
oder 0,9%ige (9  
mg/ml)  
Natriumchloridlösung  
zur Infusion

### Schritt 3

Entfernen Sie die Spritze und mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen. Die Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung.



### Schritt 4

Wie bei allen parenteral anzuwendenden Arzneimitteln sollte die zubereitete Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Da die Infusionslösung übersättigt ist, kann sie nach einiger Zeit auskristallisieren. Wenn das der Fall ist, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden und muss verworfen werden.



Die Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Die Aufbewahrungsdauer der gebrauchsfertigen Lösung kann jedoch unter bestimmten Bedingungen, die im Abschnitt 6.3 beschrieben sind, auch länger sein.

Es wird während der Gabe die Verwendung eines *In-Line*-Filters mit einer nominalen Porengröße von 0,22 Mikrometer empfohlen (auch bezeichnet als 0,2 Mikrometer).

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse oder Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung verwendet werden.

Cabazitaxel darf nicht mit anderen als den genannten Arzneimitteln gemischt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1448/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ÄUSSERER UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Cabazitaxel

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Ein ml enthält 20 mg Cabazitaxel.  
Eine Durchstechflasche mit 3 ml enthält 60 mg Cabazitaxel.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält  
Polysorbat 80  
Citronensäure  
Ethanol

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.  
60 mg/3 ml  
1 Durchstechflasche

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

ZYTOTOXISCH

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Dauer der Haltbarkeit der verdünnten Lösung: siehe Packungsbeilage.



<b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b>
--

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

<b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b>
--

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

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

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

EU/1/20/1448/001

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT FÜR DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Cabazitaxel Accord 20 mg/ml steriles Konzentrat  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

60 mg/3 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

ZYTOTOXISCH

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Cabazitaxel Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Cabazitaxel**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Cabazitaxel Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cabazitaxel Accord beachten?
3. Wie ist Cabazitaxel Accord anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cabazitaxel Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Cabazitaxel Accord und wofür wird es angewendet?**

Der Name Ihres Arzneimittels lautet Cabazitaxel Accord. Die international gebräuchliche Bezeichnung ist Cabazitaxel. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, den „Taxanen“, welche zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden.

Cabazitaxel Accord dient zur Behandlung von Erwachsenen mit Prostatakrebs, der nach Behandlung mit einer anderen Chemotherapie fortgeschritten ist. Es wirkt, indem es die Zellen davon abhält, zu wachsen und sich zu vermehren.

Als Teil Ihrer Behandlung werden Sie außerdem jeden Tag ein kortisonhaltiges Arzneimittel (Prednison oder Prednisolon) einnehmen. Fragen Sie Ihren Arzt bezüglich Informationen über dieses andere Arzneimittel.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cabazitaxel Accord beachten?**

**Cabazitaxel Accord darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Cabazitaxel, gegen andere Taxane, oder gegen Polysorbat 80 oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen zu gering ist (Neutrophilenzahl geringer oder gleich  $1.500/\text{mm}^3$ ),
- wenn Sie eine stark eingeschränkte Leberfunktion haben,
- wenn Sie kürzlich einen Impfstoff gegen Gelbfieber erhalten haben oder in Kürze erhalten werden.

Sie dürfen Cabazitaxel Accord nicht erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Anwendung von Cabazitaxel Accord mit Ihrem Arzt.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vor jeder Behandlung mit Cabazitaxel Accord müssen Sie sich einem Bluttest unterziehen, um feststellen zu lassen, ob Sie ausreichend Blutzellen und eine entsprechende Leber- und Nierenfunktion haben, um Cabazitaxel Accord erhalten zu können.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn:

- Sie Fieber haben. Während der Behandlung mit Cabazitaxel Accord ist es wahrscheinlicher, dass die Anzahl Ihrer weißen Blutzellen abnimmt. Ihr Arzt wird Ihr Blut und den Allgemeinzustand hinsichtlich Anzeichen von Infektionen überwachen. Er/Sie kann Ihnen andere Arzneimittel zur Aufrechterhaltung der Zahl Ihrer Blutzellen verabreichen. Menschen mit einer niedrigen Anzahl von Blutzellen können lebensbedrohliche Infektionen entwickeln. Das früheste Anzeichen für eine Infektion kann Fieber sein. Sagen Sie Ihrem Arzt daher sofort Bescheid, wenn Sie Fieber haben.
- Sie jemals Allergien hatten. Schwere allergische Reaktionen können während der Behandlung mit Cabazitaxel Accord auftreten.
- Sie schweren oder lang anhaltenden Durchfall haben, an Übelkeit oder Erbrechen leiden. Jedes dieser Vorkommnisse könnte schweren Flüssigkeitsverlust auslösen. Ihr Arzt wird Sie deswegen möglicherweise behandeln müssen.
- Sie Gefühlslosigkeit, Kribbeln, Brennen oder Gefühlsstörungen in Ihren Händen oder Füßen empfinden.
- Sie Blutungsprobleme im Darm oder eine Verfärbung des Stuhls oder Magenschmerzen haben. Wenn die Blutungen oder Schmerzen schwerwiegend sind, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung mit Cabazitaxel Accord beenden, da Cabazitaxel Accord das Risiko von Blutungen oder der Entstehung von Löchern in der Darmwand verstärken kann.
- Sie Nierenprobleme haben.
- Sie eine gelbe Verfärbung der Haut und der Augen oder dunkleren Urin haben oder starke Übelkeit oder Erbrechen auftritt, da dies Anzeichen oder Symptome von Leberproblemen sein können.
- Sie eine wesentliche Zunahme oder Abnahme der täglichen Urinmenge feststellen.
- Sie Blut in Ihrem Urin haben.

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt kann die Dosis von Cabazitaxel Accord reduzieren oder die Behandlung beenden.

## Anwendung von Cabazitaxel Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Das ist wichtig, weil einige Arzneimittel die Wirkung von Cabazitaxel Accord beeinflussen können oder Cabazitaxel Accord die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Diese Arzneimittel schließen die folgenden mit ein:

Ketoconazol, Rifampicin (bei Infektionen),

- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin (bei Anfallsleiden [Epilepsie]),
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (pflanzliches Mittel gegen Depression und andere Krankheiten),
- Statine (wie Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin oder Pravastatin) (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut),
- Valsartan (bei Bluthochdruck),
- Repaglinid (bei Diabetes).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie sich impfen lassen, während Sie Cabazitaxel Accord erhalten.

## **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Cabazitaxel Accord sollte nicht bei Frauen angewendet werden.

Benutzen Sie ein Kondom während des Geschlechtsverkehrs, wenn Ihre Partnerin schwanger ist oder schwanger werden könnte. Cabazitaxel Accord könnte in der Samenflüssigkeit sein und den Fötus schädigen. Sie werden darauf hingewiesen, während und bis zu 4 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen. Es wird empfohlen, dass Sie sich von Ihrem Arzt vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten lassen, da Cabazitaxel Accord die männliche Fortpflanzungsfähigkeit verändern kann.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie können sich müde oder schwindlig fühlen, wenn Sie dieses Arzneimittel erhalten. Wenn das der Fall ist, führen Sie kein Fahrzeug und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie sich besser fühlen.

### **Cabazitaxel Accord enthält Ethanol (Alkohol)**

Dieses Arzneimittel enthält 1185 mg Alkohol (Ethanol) pro Durchstechflasche, entsprechend 395 mg/ml. Die Menge in einer Durchstechflasche dieses Arzneimittels entspricht weniger als 30 ml Bier oder 12 ml Wein.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel Auswirkungen auf Erwachsene und Jugendliche hat oder dass bei Kindern Auswirkungen wahrnehmbar sind.

Bei kleinen Kindern können Auswirkungen möglich sein, z.B. Schläfrigkeit.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie alkoholabhängig sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

## **3. Wie ist Cabazitaxel Accord anzuwenden?**

### **Hinweise zur Anwendung**

Bevor Sie Cabazitaxel Accord erhalten, werden Ihnen antiallergische Arzneimittel gegeben, um das Risiko allergischer Reaktionen zu vermindern.

- Cabazitaxel Accord wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben.
- Cabazitaxel Accord muss vor der Anwendung zubereitet (verdünnt) werden. Diese Gebrauchsinformation enthält praktische Informationen für Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Apotheker zum Umgang mit und zur Zubereitung von Cabazitaxel Accord.
- Cabazitaxel Accord wird Ihnen im Krankenhaus über einen Tropf (als Infusion) in eine Ihrer Venen (intravenöse Anwendung) über etwa eine Stunde verabreicht.
- Als Teil Ihrer Behandlung nehmen Sie außerdem jeden Tag ein kortisonhaltiges Arzneimittel (Prednison oder Prednisolon) ein.

### **Menge und Häufigkeit der Anwendung**

- Die übliche Dosis ist abhängig von Ihrer Körperoberfläche. Ihr Arzt wird Ihre Körperoberfläche in Quadratmetern (m<sup>2</sup>) berechnen und so über die Dosis entscheiden, die Sie erhalten.
- Üblicherweise werden Sie einmal alle 3 Wochen eine Infusion erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Ihr behandelnder Arzt wird diese mit Ihnen besprechen und die möglichen Risiken und den Nutzen der Behandlung erläutern.

**Suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich beobachten:**

- Fieber (hohe Temperatur). Das tritt häufig auf (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Schwerer Flüssigkeitsverlust (Dehydratation). Das tritt häufig auf (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Dazu kann es kommen, wenn Sie unter schwerem oder lang anhaltendem Durchfall oder Fieber leiden oder wenn Sie erbrechen müssen.
- Schwerwiegende Magenschmerzen oder Magenschmerzen, die nicht nachlassen. Das kann auftreten, wenn Sie Löcher im Magen, in der Speiseröhre oder Darm (gastrointestinale Perforation) haben. Dies kann zum Tod führen.

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

**Andere Nebenwirkungen beinhalten:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderung der Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) oder weißer Blutkörperchen (die wichtig für die Infektionsabwehr sind)
- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt)
- Appetitverlust (Anorexie)
- Magen-Darm-Störungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Verstopfung
- Rückenschmerzen
- Blut im Urin
- Müdigkeit, schwacher oder fehlender Antrieb

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Veränderungen im Geschmack
- Kurzatmigkeit
- Husten
- Bauchschmerzen
- Kurzzeitiger Haarverlust (in den meisten Fällen sollte der normale Haarwuchs wiederkehren)
- Gelenkschmerzen
- Harnwegsinfektionen
- Mangel an weißen Blutkörperchen in Verbindung mit Fieber und Infektion
- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Brennen oder Gefühlsstörungen in Händen und Füßen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Abfall oder Anstieg des Blutdrucks
- Unangenehmes Gefühl im Magen, Sodbrennen oder Aufstoßen
- Magenschmerzen
- Hämorrhoiden
- Muskelkrämpfe
- Schmerzhaftes oder häufiges Harnlassen
- Harninkontinenz
- Nierenerkrankungen oder -funktionsstörungen
- Entzündungen im Mund oder der Lippen
- Infektionen oder Infektionsrisiko
- Hoher Blutzuckerwert

- Schlaflosigkeit
- Geistige Verwirrung
- Gefühl der Ängstlichkeit
- Anormales Gefühl oder Gefühlsverlust oder Schmerzen in Händen und Füßen
- Gleichgewichtsstörungen
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Blutgerinnsel in den Beinen oder in der Lunge
- Überwärmung der Haut
- Schmerzen in Mund oder Kehle
- Rektale Blutungen
- Muskelbeschwerden oder Muskelschmerzen oder Muskelschwäche
- Schwellung der Füße oder Beine
- Schüttelfrost
- Nagelerkrankung (Veränderungen in der Farbe Ihrer Nägel, möglicherweise Ablösen von Nägeln)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Niedriger Kaliumwert im Blut
- Ohrenklingeln
- Hitzegefühl der Haut
- Hautrötung
- Blasenentzündung, die auftreten kann, wenn Ihre Blase einer vorhergehenden Strahlentherapie ausgesetzt war (Zystitis, bedingt durch strahleninduzierte Reaktionen [sog. Radiation-Recall-Phänomen]).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Interstitielle Lungenerkrankung (Lungenentzündung, verbunden mit Husten und Schwierigkeiten beim Atmen)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Cabazitaxel Accord aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw.bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### Nach dem Öffnen

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch und sollte nach dem Öffnen sofort verwendet werden. Für den Fall, dass sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### Nach endgültiger Verdünnung im Infusionsbeutel/-flasche



Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 8 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C–30 °C) einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) und für 48 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank einschließlich der Infusionsdauer von 1 Stunde nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

#### Entsorgung

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Cabazitaxel Accord enthält**

Der Wirkstoff ist Cabazitaxel. 1 ml des Konzentrates enthält 20 mg Cabazitaxel. Eine Durchstechflasche mit 3 ml Konzentrat enthält 60 mg Cabazitaxel.

Die sonstigen Bestandteile sind Polysorbat 80, Citronensäure und Ethanol (siehe Abschnitt 2 „Cabazitaxel Accord enthält Alkohol“).

### **Wie Cabazitaxel Accord aussieht und Inhalt der Packung**

Cabazitaxel Accord ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Das Konzentrat ist eine klare, farblose bis hellgelbe oder bräunlich gelbe Lösung. Es ist in einer Durchstechflasche für den einmaligen Gebrauch mit einem entnehmbaren Volumen von 3 ml Konzentrat in einer 6-ml-Klarglas-Durchstechflasche erhältlich.

#### Packungsgröße:

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche für den einmaligen Gebrauch.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

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

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

#### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

**PRAKTISCHE INFORMATIONEN FÜR ÄRZTE ODER MEDIZINISCHES  
FACHPERSONAL ZUR ZUBEREITUNG UND ANWENDUNG VON SOWIE ZUM  
UMGANG MIT CABAZITAXEL ACCORD 20 mg/ml KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG  
EINER INFUSIONSLÖSUNG**

Diese Informationen ergänzen die Abschnitte 3 und 5 für den Anwender.  
Es ist wichtig, dass Sie den gesamten Inhalt dieser Anweisung vor der Zubereitung der  
Infusionslösung lesen.

**Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den für die Verdünnung benötigten, nicht mit anderen  
Arzneimitteln gemischt werden.

**Dauer der Haltbarkeit und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für die Packung mit Cabazitaxel Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen  
erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Öffnen

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch und sollte nach dem Öffnen sofort  
verwendet werden. Für den Fall, dass sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer  
und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach endgültiger Verdünnung im Infusionsbeutel/-flasche

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 8 Stunden bei  
Raumtemperatur ([15 °C–30 °C] einschließlich der einstündigen Infusionsdauer) und für 48 Stunden  
bei Lagerung im Kühlschrank nachgewiesen (einschließlich der Infusionsdauer von 1 Stunde).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht  
sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen  
verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn,  
die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

**Vorsichtsmaßnahmen für die Zubereitung und Anwendung**

Wie auch bei jeder anderen zytostatischen Substanz sollten beim Umgang mit und der Zubereitung  
von Cabazitaxel Accord-Lösungen Vorsichtsmaßnahmen wie die Verwendung geschlossener Systeme  
(*containment*-Transfersysteme) und einer Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) sowie die Einhaltung  
von Verfahrensanweisungen zur Zubereitung beachtet werden.

Bei Kontamination der Haut zu irgendeinem Zeitpunkt beim Umgang mit Cabazitaxel Accord muss  
diese umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der  
Schleimhaut muss sofort mit viel Wasser gespült werden.

Cabazitaxel Accord sollte nur von im Umgang mit Zytostatika erfahrenem Personal zubereitet und  
angewendet werden. Schwangeres Personal darf nicht mit dem Arzneimittel umgehen.

**Zubereitungsschritte**

Dieses Arzneimittel darf NICHT zusammen mit anderen Cabazitaxel-haltigen Arzneimitteln  
verwendet werden, die eine unterschiedliche Cabazitaxel-Konzentration enthalten. Cabazitaxel Accord  
enthält 20 mg/ml Cabazitaxel (mindestens 3 ml entnehmbares Volumen).

Jede Durchstechflasche ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und sollte sofort verwendet werden.  
Nicht verwendete Lösungen sind zu entsorgen.

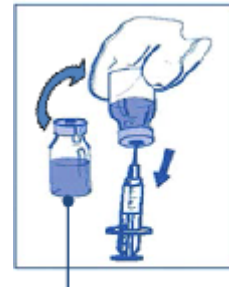
Möglicherweise ist mehr als eine Durchstechflasche Cabazitaxel Accord erforderlich, um die verschriebene Dosis zu verabreichen.

Der Verdünnungsprozess zur Zubereitung der Infusionslösung muss aseptisch erfolgen.

### *Zubereitung der Infusionslösung*

#### **Schritt 1**

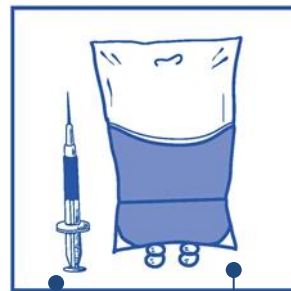
Entnehmen Sie unter aseptischen Bedingungen das entsprechende Volumen Cabazitaxel Accord (das 20 mg/ml Cabazitaxel enthält) mit einer graduierten Spritze, die mit einer Nadel ausgestattet ist. Beispielsweise benötigen Sie bei einer Dosis von 45 mg Cabazitaxel 2,25 ml Cabazitaxel Accord.



Konzentrat 20  
mg/ml

#### **Schritt 2**

Injizieren Sie die Lösung in ein PVC-freies Infusionsbehältnis mit entweder 5% iger Glucoselösung oder 0,9% iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung zur Infusion. Die Konzentration der Infusionslösung sollte zwischen 0,10 mg/ml und 0,26 mg/ml liegen.

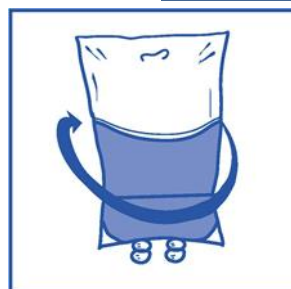


Benötigte Menge an  
Konzentrat

5% ige Glucoselösung  
oder 0,9% ige (9  
mg/ml)  
Natriumchloridlösung  
zur Infusion

#### **Schritt 3**

Entfernen Sie die Spritze und mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen. Die Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung.



#### **Schritt 4**

Wie bei allen parenteral anzuwendenden Arzneimitteln sollte die zubereitete Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Da die Infusionslösung übersättigt ist,

kann sie nach einiger Zeit auskristallisieren. Wenn das der Fall ist, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden und muss verworfen werden. Infusionslösung, die einen Niederschlag enthält, muss verworfen werden.



Die Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Informationen zur **Dauer der Haltbarkeit und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung** siehe oben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **Art der Anwendung**

Cabazitaxel Accord wird als 1-stündige Infusion verabreicht.

Es wird während der Gabe die Verwendung eines *In-Line*-Filters mit einer nominalen Porengröße von 0,22 Mikrometer empfohlen (auch bezeichnet als 0,2 Mikrometer).

Es dürfen keine PVC-Infusionsbehältnisse oder Polyurethan-Infusionsbestecke für die Zubereitung und Anwendung der Infusionslösung verwendet werden.